

**KLINISCHE EN
EXPERIMENTEELE WAARNEMINGEN
OVER ALCOHOLTOLERANTIE**

J. I. ERWTEMAN

KLINISCHE EN EXPERIMENTEELE WAARNEMINGEN
OVER ALCOHOLTOLERANTIE.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154002_0008

KLINISCHE EN EXPERIMENTEELE WAARNEMINGEN OVER ALCOHOLTOLERANTIE

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-
UNIVERSITEIT TE GRONINGEN, OP GEZAG VAN
DEN RECTOR-MAGNIFICUS DR. K. SNEYDERS
DE VOGEL, HOOGLEERAAR IN DE FACUL-
TEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE,
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT
DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP
DINSdag 24 MEI 1938 DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

JUDA ISAAC ERWTEMAN

GEBOREN TE AMSTERDAM

VAN GORCUM & COMP. N.V.
ASSEN

Aan mijn Ouders

Aan mijn Vrouw

VOORWOORD.

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de welkome gelegenheid, U, Hoogleeraren, Lectoren en Docenten der Medische en Natuur-Philosophische Faculteiten der Universiteit van Amsterdam, te danken voor het onderwijs, dat ik van U mocht ontvangen.

In eerbiedige herinnering houd ik de verscheiden Hoogleeraren LANZ, VAN ROOIJ en DE VRIES.

Hooggeleerde POLAK DANIELS, Hooggeachte Promotor, ten zeerste ben ik U dankbaar, dat, alhoewel ik geen assistent bij U was, Gij mijn promotor hebt willen zijn. Uw belangstelling in mijn werk en de wel zeer groote gastvrijheid, die ik in Uw kliniek mocht ontvangen, zullen mij altijd tot dankbaarheid blijven stemmen.

Geleerde HEERES, het is mij een behoefte, U dank te zeggen voor het vele, dat ik van U mocht leeren in de tijd, dat ik als Uw assistent werkzaam was. Uw onverflauwde belangstelling en talrijke raadgevingen waren mij een onmisbare steun tijdens het verrichten van dit onderzoek.

Zeergeleerde BEHR en MIEREMET, U dank ik voor de hulpvaardigheid mij bij het microscopisch onderzoek betoond.

Het personeel van het Wilhelmina-Ziekenhuis, in het bijzonder Mej. A. JANSSEN, ben ik dank verschuldigd voor de hulp, mij verleend bij het verrichten der proeven.

Tenslotte een woord van dank aan de personen, die zich voor mijn onderzoek vrijwillig beschikbaar hebben gesteld.

INHOUD.

	Bladz.
INLEIDING	11
Literatuur van de inleiding	17
Eerste Gedeelte: RESULTATEN VAN HET KLINISCH ONDERZOEK	18
Hoofdstuk I: De normale alcoholcurve	18
Hoofdstuk II: Alcoholtolerantie bij aandoeningen van de lever	21
I. Acute beschadiging van de lever	22
II. Carcinoommetastasen in de lever	22
III. Cirrhosis hepatis	22
Resultaten van groep I	23
Resultaten van groep II	27
Resultaten van groep III	30
Hoofdstuk III: Alcoholtolerantie bij longpatienten . . .	35
Hoofdstuk IV: De alcoholtolerantie bij hartpatienten . .	41
Hoofdstuk V: Alcoholtolerantie bij diabetes mellitus . . .	46
Hoofdstuk VI: Alcoholtolerantie bij hyperthyreoidie . . .	59
Hoofdstuk VII: Alcoholtolerantie bij koorts	67
Hoofdstuk VIII: Alcoholtolerantie bij adipositas	69
Hoofdstuk IX: Stoornissen in de alcoholtolerantie door meer dan één oorzaak	73
I. Longtuberculose met koorts	73
II. Adipositas bij longtuberculose	73
III. Diabetes mellitus met hartafwijkingen	75
IV. Leverbeschadiging bij koorts	76
Literatuur van het eerste hoofdstuk	77
Tweede Gedeelte: RESULTATEN VAN HET EXPERIMENTEEL ONDERZOEK	79
Hoofdstuk I: Theoretische inleiding	79
A. Acute vergiftiging	81
B. Chronische vergiftiging	81

EXPERIMENTEN MET MANGAANCHLORIDE	81
Hoofdstuk II	81
Hoofdstuk III: Experimenten met phosphor	90
I. Acute beschadiging van de lever	90
II. Chronische beschadiging van de lever	94
Literatuur van het tweede hoofdstuk	98
SAMENVATTING	99

INLEIDING.

Reeds voor vele jaren bestond bij de gerechtelijke geneeskundigen de wensch om een objectieve maat voor dronkenschap te vinden. Deze wensch leidde aan 't eind van de vorige eeuw tot een reeks onderzoekingen om het alcoholgehalte van het bloed te bepalen en te zien of een bepaalde graad van dronkenschap misschien correspondeerde met een constante hoeveelheid alcohol in het bloed.

Het is niet onze bedoeling, om na te gaan in hoeverre dit parallelisme bestaat, wij willen slechts vaststellen, dat het bovenstaande vóór 1922 geleid heeft tot een groot aantal methoden, alle zoogenaamde macromethoden, die berustten op het reduceerend vermogen van de alcohol maar die, zooals de naam reeds aangeeft, het nadeel hadden vrij veel bloed te vereischen. Deze methoden waaraan o.a. de namen van NICLOUX en COTTE verbonden zijn, hebben nu nog slechts historische beteekenis.

In 1922 begon WIDMARK met een reeks publicaties over een door hem uitgewerkte micromethode. Deze berust op hetzelfde principe als de vorige maar door enkele vernuftige wijzigingen is er nu nog slechts een hoeveelheid bloed van 0.1 cc nodig, terwijl de methode niet aan nauwkeurigheid heeft ingeboet.

Daar de in de volgende hoofdstukken besproken onderzoekingen alle verricht zijn met de Widmarksche methode, lijkt het wel gewenscht de principes hiervan in het kort uiteen te zetten. Voor een uitvoerige bespreking zij naar de publicaties van WIDMARK zelf verwezen:

Een hoeveelheid bichromaatzwavelzuur wordt in een afgesloten kolfje 2 uur lang in een waterbad van 56° C. geplaatst. Boven het bichromaatzwavelzuur bevindt zich in een kelkje een hoeveelheid bloed. Binnen 2 uur is de alcohol quantitatief in het bichromaatzwavelzuur overgegaan. De alcohol reduceert het bichromaatzwavelzuur, waarbij het zelf geoxydeerd wordt tot azijnzuur of aceetaldehyd. Het overblijvende brichromaatzwavelzuur wordt bepaald door titreeren met natriunthiosulfaat. Eenzelfde bepaling met een „blanco” d.w.z. een bichromaatzwavelzuuroplossing zonder bloed, geeft ons de oorspronkelijke sterkte van het bichromaatzwavelzuur. Hieruit laat zich eenvoudig het alcohol-

gehalte van het bloed berekenen. De oplossing van het bichromaat-zwavelzuur, die wij gebruiken bevat 100 mgr. kaliumbichromaat op 1 cc gedestilleerd water. Dit wordt tot 100 cc aangevuld met sterk zwavelzuur. In de kolfjes wordt van deze oplossing telkens 1 cc gepipetteerd. De hoeveelheid bloed, die per keer gebruikt wordt, bedraagt 0.2 cc. Nadat de kolfjes zorgvuldig afgesloten zijn met stoppen, waaronder het bloed zich in de kelkjes bevindt, wordt het geheel met een gummikap afgesloten. De kolfjes worden in het waterbad geplaatst. Na 2 uur worden ze er uitgehaald, en wordt de inhoud der kolven tot ± 25 cc met gedestilleerd water aangevuld. Toevoegen van enkele druppels van een 10% joodkalioplossing geeft een intensief gele kleur. Daarna titreert men met een N/200 natriumthiosulfaatoplossing tot die kleur verdwenen is, dan voegt men enkele druppels van een zetmeeloplossing toe en titeert met de thiosulfaatoplossing door tot de nu ontstane blauwe kleur verdwenen is.

Al onze bepalingen werden in duplo verricht. De techniek vereischt eenige oefening. Vooral het afmeten van het bichromaatzwavelzuur dient zeer nauwkeurig te geschieden. Wij deden dit met een gewone 1 cc pipet, maar volgden daarbij het voorschrift van RAPPAPORT om de pipet in minstens driekwart minuut te laten leegloopen.

Als men eenigen tijd met de methode gewerkt heeft, worden de bepalingen steeds nauwkeuriger, zoodat ook bij kleine hoeveelheden alcohol de resultaten zeer bevredigend zijn.

Alvorens deze beschouwing voort te zetten, moeten wij er op wijzen, dat het allermintst bewezen is, dat men met deze methode alcohol bepaalt. Strikt genomen vindt men op deze manier slechts de reduceerende vluchtige bestanddeelen van het bloed. Als men proefpersonen van te voren alcohol geeft, is het dus mogelijk, dat onder de reduceerende vluchtige stoffen, die men in het bloed vindt, ook alcohol is.

Anders wordt dit echter, als men het normale „nuchtere” gehalte aan reduceerende stoffen in het bloed ook samenvat als alcohol.

Door vele onderzoekers wordt hierop gewezen, in de Nederlandsche litteratuur onlangs nog door VOORHOEVE. Toch blijft men echter spreken van alcoholgehalte van het bloed en, daar de methode van WIDMARK behalve voor aethylalcohol ook voor methylalcohol en aceton is uit te voeren, spreekt men naar analogie met het voorgaande ook van het aceton of methylalcoholgehalte van het bloed.

Zooals zooeven werd aangeduid, heeft ook het nuchtere bloed een

„alcohol”gehalte. Als normale vluchtige reduceerende bestanddeelen in het bloed vindt men o.a. melkzuur, glycerine, aceetaldehyd, ammonia en organische zuren. SCHLÜCKE beschrijft, dat een overmatig gebruik van sinaasappelen tot een schijnbaar verhoogd alcoholgehalte kan leiden.

Tenslotte komt er volgens EMDEN ook een echt „endogeen” alcoholgehalte voor. Volgens hem zou dat bij verbranding van koolhydraten ontstaan. Behalve de hierboven genoemde stoffen kan onder sommige omstandigheden ook nog aceton voorkomen.

Al deze hier genoemde stoffen veroorzaken dus bij de methode van WIDMARK een verschil tusschen blanco- en nuchtere waarde. In de praktijk duidt men dit verschil aan als „het nuchtere alcoholgehalte van het bloed.”

De vraag, wat er met alcohol in het organisme gebeurt, heeft vele onderzoekers beziggehouden. Wij moeten hierbij onderscheid maken tusschen de resorptieve en de postresorptieve phase. Deze twee fasen zijn niet scherp van elkaar te scheiden: als een deel van alcohol geresorbeerd is, begint voor dat deel de postresorptieve periode.

Wij hebben hier dus met twee geleidelijk in elkaar overgaande processen te doen. In 't begin staat de resorptie uit het maagdarmkanaal op den voorgrond, daarna zal de postresorptieve phase steeds meer de verdeeling van de alcohol in het organisme beïnvloeden. Voor een goed inzicht is het echter wel gewenscht beide fasen afzonderlijk te beschouwen.

De resorptie van alcohol uit het maagdarmkanaal begint al direct in de maag. Verder wordt er alcohol uit duodenum en jejunum geresorbeerd (ELBEL geeft hiervoor 20% van de oorspronkelijke hoeveelheid op) en ook nog uit het ileum (18%). Distaal van het ileum is er in den darm geen alcohol meer aan te toonen.

De postresorptieve periode laat zich in drie stadia verdeelen:

- I. Verdeeling over 't organisme.
- II. Uitscheiding.
- III. Verbranding.

I. De verdeeling van alcohol over 't organisme berust op diffusie. Deze eigenschap heeft de alcohol met andere indifferente narcotica gemeen. De klassieke proef van OVERTON, waarbij kikkers in narcose gebracht werden, door ze met den kop in een alcoholoplossing te dompelen en waarbij de narcose terug ging als de alcohol door water werd vervangen, is hiervoor een bewijs. Als men deze diffusie dus

aanneemt, is het duidelijk, dat specifieke celegenschappen als secretie geen invloed uitoefenen op de verdeling van de alcohol over de verschillende weefsels. Tevens volgt uit het bovenstaande, dat door de diffusie een evenwicht in de alcoholverdeling zal ontstaan. Dat wil echter geenszins zeggen, dat de alcohol dan in alle weefsels in gelijke concentratie aanwezig is. De verdeling van den alcohol over de verschillende weefsels wordt door zijn oplosbaarheid daarin bepaald.

Alcohol is in water gemakkelijk, in vet tamelijk moeilijk oplosbaar. Een hoog watergehalte heeft daarom een verhooging van den verdeelingscoëfficiënt tusschen organen en bloed ten gunste van de eersten tengevolge. Een hoog vetgehalte bewerkt het tegenovergestelde. CARPENTER heeft bij kippen het alcoholgehalte van verschillende weefsels bepaald, nadat de dieren eenigen tijd aan alcohol dampen waren blootgesteld. Daarbij bleek, dat bloed gemiddeld 5 keer zoo rijk aan alcohol was als vetweefsel. Een verdere verklaring voor het lage alcoholgehalte van vetweefsel zou gelegen zijn in het feit, dat vetweefsel minder overvloedig van bloedvaten voorzien is dan de meeste andere weefsels. Hoe belangrijk dit fundamenteele feit is, zal in een der volgende hoofdstukken nog nader uiteen gezet worden.

II. De alcohol verlaat het organisme met de urine en de uitademingslucht. Het alcoholgehalte van de urine is niet afhankelijk van de nierfunctie. De alcohol diffundeert door de nieren en den blaaswand heen, en dit geschiedt tot het diffusieevenwicht bereikt is. De nieren hebben hierop geen directen invloed, wel indirect, b.v. bij een verminderde diurese, waarbij de concentratie van den alcohol in de urine onveranderd is, zoodat er dus quantitatief minder alcohol wordt uitgescheiden. Er zijn talrijke experimenten uitgevoerd, waaruit men kan concludeeren, dat na toediening van alcohol de blaasurine het alcoholgehalte van het bloed nauwkeurig volgt.

VÖLZ, BAUDREXEL en DIETRICH hebben aangetoond, dat er via den blaaswand een terugresorptie bestaat, als men alcohol in de blaas brengt.

Volkomen analoog met de resultaten van het onderzoek voor nieren en blaas, zijn de gegevens, die er bestaan over de uitscheiding van alcohol met de uitademingslucht. Zoo hebben LILJESTRAND en LINDE met zekerheid kunnen aantonen, dat ook hier weer alleen een diffusieproces plaats vindt. Ook GRAMÉN en BOGEN komen tot dergelijke resultaten. Verder heeft men berekend, dat 2 liter uitgeademde lucht evenveel alcohol bevat als 1 cc bloed.

ATWATER en BENEDICT hebben aangetoond, dat van een dosis alcohol van 1 gram per Kilogram-lichaamsgewicht 96—99% in het lichaam geoxydeerd wordt. De rest wordt dus door longen en nieren uitgescheiden. Bij hoogere doseering wordt deze uitscheiding veel grooter, zoo vinden zij bij dronkenschap een uitscheiding door de longen van 14%. Het hier volgend onderzoek is met een dosis van 1/5 gram per Kilogram-lichaamsgewicht verricht. Men mag aannemen, dat hierbij praktisch alles in het organisme wordt geoxydeerd.

III. Als derde onderdeel van een postresorptieve periode moet de oxydatie genoemd worden. De alcohol wordt tot water en koolzuur verbrand. Dit geschiedt allereerst in de lever. Daar een alcoholcurve in het bloed evenals een glucosecurve in beweging lager verloopt dan in rust, kan hieruit de conclusie getrokken worden, dat er alcohol bij spierarbeid verbrand wordt (BICKEL).

Samenvattend kan men dus zeggen, dat, wanneer alcohol per os wordt opgenomen, de vloeistof uit het maagdarmkanaal geresorbeerd wordt. In aansluiting hieraan begint de postresorptieve phase. Aanvankelijk overtreft de resorptie de afgifte van de alcohol. Het alcoholgehalte van het bloed stijgt. Na maximaal 20 minuten is het evenwicht bereikt; daarna zullen verdeeling en oxydatie de overhand krijgen, zoodat het alcoholgehalte van het bloed zal dalen. Als men dit verloop als curve vastlegt, dan wordt het resorptieve gedeelte tot het bereiken van den evenwichtstoestand door een stijgende lijn voorgesteld. Daarna komt een daling in het verloop. Van deze daling is aangetoond dat zij als een rechte lijn verloopt. De stijging verloopt daarentegen grillig. Zooals hier boven werd opgemerkt, wordt het evenwicht tusschen resorptie en verdeeling steeds na 20 minuten bereikt. Bij ons onderzoek geschiedde de eerste bepaling van het alcoholgehalte in het bloed een half uur na gebruik. Daaruit volgt dus, dat hierbij alleen de postresorptieve periode bestudeerd is en zelfs alleen het gedeelte na het intreden van het evenwicht. Hierdoor wordt dus het zoowisselvallig stijgende deel van de curve uitgeschakeld.

Zooals door WIDMARK is aangegeven, kan men, indien het alcoholgehalte van het bloed bepaald is, uitmaken hoeveel alcohol iemand gedronken heeft, indien men den tijd kent, die sinds het gebruik van de alcohol verlopen is.

Anderzijds zal een bepaalde hoeveelheid alcohol steeds weer dezelfde curve vertoonen, indien alle omstandigheden gelijk zijn.

Deze omstandigheden zijn:

1. Gunstige resorptie verhoudingen in het maagdarmkanaal.

Een gevulde maag, vooral met vette spijsen, vertraagt de resorptie. Het is dus gewenscht de bepalingen in nuchteren toestand te doen.

2. De snelheid, waarmee de alcohol over het organisme verdeeld wordt. Deze snelheid, die op diffusie berust, is behoudens toestanden, waarop wij later uitvoerig terug komen, voor de verschillende proefpersonen gelijk.

3. De uitscheiding via longen en nieren.

Zooals hier boven uiteengezet is, is deze hoeveelheid bij lage doseering zoo gering, dat zij praktisch te verwaarloozen is.

4. De invloed van de spieren op de alcoholoxydatie. Deze invloed, die in beweging zóó groot kan zijn, dat de curve er door verlaagd wordt, is uit te schakelen door de patienten tijdens de proef bedrust te laten houden. Hoewel de oxydatie van den alcohol in de spieren ook nog van belang kan zijn, is het zeer waarschijnlijk, dat zij voor alle personen tennaastebij gelijk is.

5. De invloed van de lever op de oxydatie van den alcohol. Ook deze invloed is, althans bij normale personen, steeds dezelfde.

Uit dit alles kan men veronderstellen dat, indien eenige hierboven genoemde voorzorgsmaatregelen genomen zijn, het dalende gedeelte van de alcoholcurve steeds gelijk zal zijn. Deze opvatting wordt door experimenten volkomen bevestigd.

Het blijkt zelfs, dat het normale verloop van de curven tusschen veel engere grenzen ligt dan een bloedsuikercurve na glucosebelasting.

Met deze feiten voor oogen, kan men zich de vraag stellen hoè de alcoholcurve zal verlopen, als er één of meer factoren, die dat verloop bepalen, veranderen.

Zoo kan men bij dezelfde persoon curven maken in rust of bij inspanning en aldus een maat voor den geleverden arbeid trachten te vinden.

Men zou bij toestanden, waar de verdeelingssnelheid van den alcohol veranderd is, curven kunnen maken en zoo objectief deze verandering kunnen vastleggen. Een voorbeeld hiervan is verandering in de circulatiesnelheid van het bloed. Dit zij hier slechts voorloopig aangeduid. In de volgende hoofdstukken wordt de invloed van de circulatiesnelheid nader besproken.

Tenslotte kan men de vraag opwerpen, hoe een curve bij gestoorde leverfunctie zal verlopen. Het is dèze vraag, die de basis is geweest voor dit onderzoek en die in het volgende hoofdstuk zal worden besproken.

LITERATUUR VAN DE INLEIDING.

- ATWATER en BENEDICT. Mem. of Nat. Acad. of Sciences, Vol. VIII, 233. Washington.
- BICKEL. Biologische Wirkungen des Alkohols auf den Stoffwechsel. 1936.
- BOGEN. Journ. Amer. Med. Assoc. 1508—1510, 1927.
- CARPENTER. Journ. of Pharm. and Exp. Therapeutics, 37, 217—259, 1929.
- ELBEL. Die wissenschaftliche Grundlagen der Beurteilung von Blutalkohol Befunden. 1937.
- EMDEN. Klin. Wochenschr. I, 401, 1922.
- GRAMEN. Acta Chir. Skand. 1922, Suppl. I, Stockholm.
- LILJESTRAND en LINDE. Skand. Arch. f. Physiol. 60, 273—298, 1930.
- OVERTON. gecit. volgens Widmark.
- SCHLUCKLE. Wiener. Klin. Wochenschr. 31, 1150, 1937.
- SCHWARZ. Schweiz. Mediz. Wochenschr. 16 Jan. 1937.
- THÜRAUF. Klin. Wochenschr. 20 Nov. 1937.
- TUOVINEN. Skand. Arch. f. Physiol. 60, I-134, 1930.
- VOLZ, BAUDREXEL en DIETRICH. Arch. f. Physiol. 152, 567, 1913.
- VOORHOEVE. Geneesk. Tijdschr. Ned. Ind. 1937.
- WIDMARK. Biochem. Z. 131, 473, 1922.
- WIDMARK. Biochem. Z. 218, 445, 1930.
- WIDMARK. Biochem. Z. 218, 465, 1930.
- WIDMARK. Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung. 1932.

EERSTE GEDEELTE.

RESULTATEN VAN HET KLINISCH ONDERZOEK.

HOOFDSTUK I: DE NORMALE ALCOHOLCURVE.

Aan de hand van de bespreking der resultaten verkregen bij normale proefpersonen, doet zich de gelegenheid voor enkele technische bijzonderheden te noemen van de door ons gevolgde methode.

De proefpersoon had bij 't begin van de proef tenminste 12 uur gevast. Wij gebruikten voor iedere bepaling een hoeveelheid bloed van 0.2 cc. Alle bepalingen werden in duplo verricht. Daar een curve 6 bepalingen vereischt, en er per keer 0.4 cc bloed noodig is, hebben wij de methode, om door een prik in den vinger bloed te verkrijgen, spoedig verlaten. Het kwam herhaaldelijk voor, dat als de 0.4 cc verkregen was, er al een gedeelte gestold en daardoor ongeschikt was voor opzuigen. Nadien hebben wij het bloed door venapunctie afgenomen en hebben daarbij de stellige overtuiging gekregen, dat deze 6 venapuncties van 0.5 cc door de proefpersonen verkozen worden boven de digitale methode.

Vanzelfsprekend mag de huid niet met alcohol of andere vluchtige reduceerende stoffen worden schoongemaakt. Wij gebruikten daarom een 1% sublimateoplossing. Hetzelfde geldt natuurlijk voor het venapunctiemateriaal.

De proefpersonen kregen $\frac{1}{5}$ gram alcohol per Kilogram-lichaamsgewicht, zoodat dus iemand van 140 pond 14 gr. alcohol 96% kreeg. Deze hoeveelheid werd tot 250 cc met water aangevuld.

Er werd één venapunctie bij den nuchteren patient verricht. Dan werd de alcohol gedronken en daarna werden de 5 overige venapuncties gedaan respectievelijk een $\frac{1}{2}$, 1, $1\frac{1}{2}$, 2 en $2\frac{1}{2}$ uur na het alcoholgebruik.

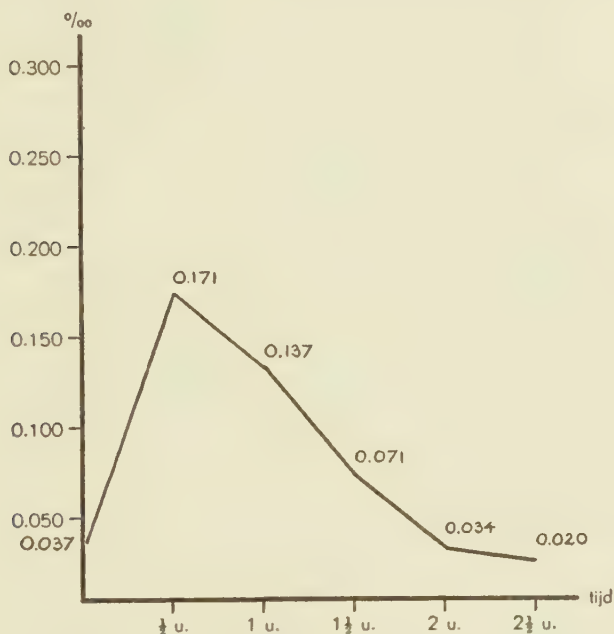
Hier volgt allereerst een voorbeeld van een normale curve, aan de hand waarvan wij de criteria kunnen opstellen, waaraan deze moet voldoen.

Horizontaal zijn de tijden uitgezet, verticaal de alcoholwaarden in het bloed. Deze waarden zijn uitgedrukt in ‰. De nuchtere waarde

bevindt zich tusschen 0.020 en 0.080‰, meestal echter tusschen 0.030 en 0.060‰.

De top van de curve ziet men altijd na een half uur. Deze top ligt tusschen 0.150 en 0.190, in de overgrootste meerderheid echter tusschen 0.160 en 0.180. Alle waarnemingen vanaf het eerste half uur liggen ten naaste bij op een rechte lijn.

Na $2\frac{1}{2}$ uur is het alcoholgehalte tot onder 0.050 gedaald.



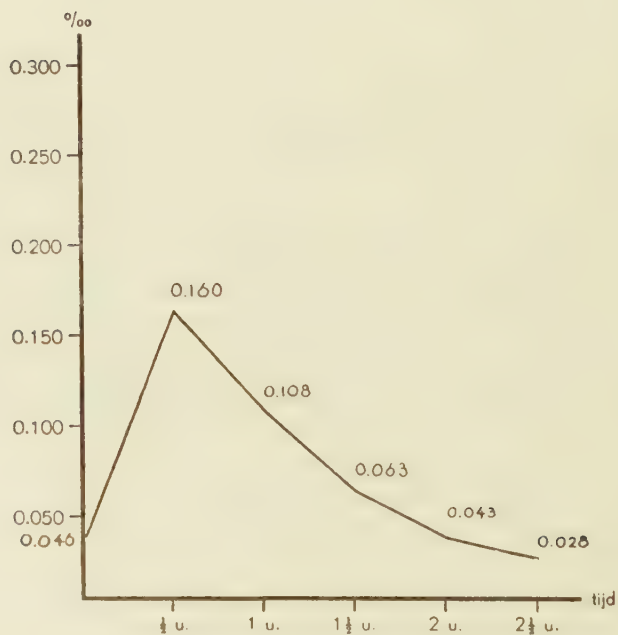
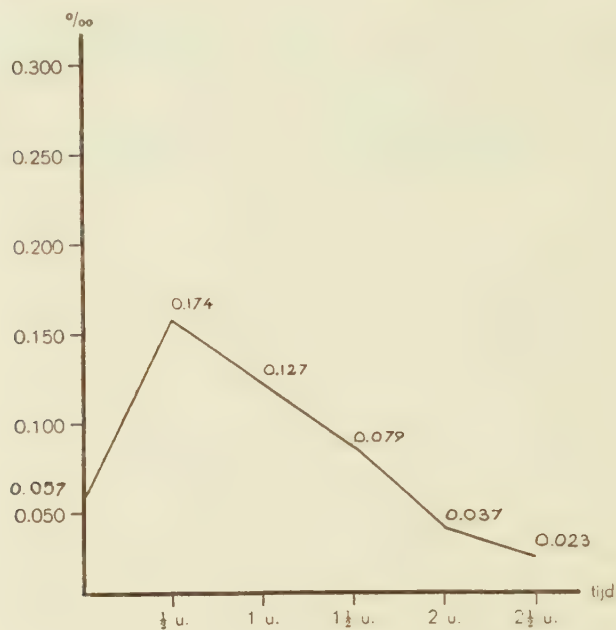
Men ziet hieruit, aan hoeveel beperkende bepalingen een normale curve moet voldoen. Er blijft buitengewoon weinig variatiebreedte over. Het is duidelijk, dat het hierdoor gemakkelijk wordt van een curve te beoordeelen, of het verloop al of niet normaal is.

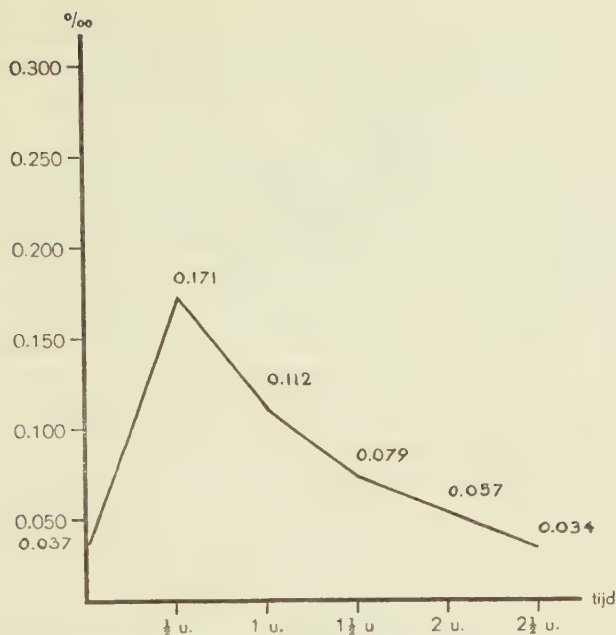
Er moet echter op gewezen worden, dat de methode een behoorlijke routine vereischt. Na eenige oefening ziet men de duplobepalingen steeds beter kloppen; tenslotte bedraagt de waarnemingsfout niet meer dan 5%.

Een waarde van ten hoogste 0.190‰ na een half uur is een absolute eisch voor de normale curve, vindt men b.v. 0.200‰ dan is dat pathologisch.

Het behoeft wel geen betoog, dat wij slechts op grond van een groot aantal normale curven zulke scherpe grenzen tusschen normaal en pathologisch hebben durven trekken.

Hier volgen nog enkele curven, die alle hetzelfde verloop vertoonen.





In de volgende hoofdstukken zal nu worden nagegaan onder welke omstandigheden er afwijkende curven kunnen ontstaan.

HOOFDSTUK II:

ALCOHOLTOLERANTIE BIJ AANDOENINGEN VAN DE LEVER.

Indien wij het aantal functieproeven voor de lever beschouwen; die er in den loop der jaren beschreven zijn, dan kan het niet anders, of een nieuwe leverfunctieproef moet wel zeer critisch ontvangen worden. Anderzijds kan men uit het enorme aantal proeven en de modificaties, die daaraan gegeven zijn, haast niet anders besluiten, dan dat er nog steeds geen betrouwbare methode is, die ons onder alle omstandigheden een indruk geeft van den toestand, waarin de lever verkeert.

Deze onbevredigde situatie is niet onverklaarbaar. Immers er is wel haast geen orgaan, dat zoo intensief in een groot aantal processen betrokken is, als juist de lever. De lever vereenigt een groot aantal functies in zich. Men heeft nu meestal getracht een bepaalde functie te toetsen door belasting met een stof, die de normale lever kan afbreken, vasthouden of op welke andere manier dan ook aan de circulatie in het organisme kan onttrekken.

Ondanks de vernuftige wijze, waarop vele van deze proeven zijn

uitgewerkt, is het resultaat zeer onbevredigend. Hiervoor zijn twee redenen te vinden. Allereerst heeft de lever talrijke functies, zoodat het bepalen van één dezer ons niet tot conclusies over alle andere leverfuncties mag doen besluiten. Zoo vindt men bij levercirrhose als regel een normale galactose uitscheiding, terwijl andere proeven onmiskkenbare afwijkingen vertoonen. In de tweede plaats zijn er toestanden, waarbij bepaalde leverfunctieproeven afwijken, maar die op heele andere oorzaken berusten.

Zoo valt de proef van TAKATA-ARA o.a. ook bij acute nephritis, leucaemie en neoplasma positief uit, doordat er veranderingen in de verhoudingen der serumeiwitten optreden, iets wat ook bij levercirrhose het geval is. Verder zal men bij een verlaagde glucosetolerantie niet in de eerste plaats aan een leverziekte denken.

In 1926 hebben MANN en BOLMAN vrijwel alle toen bekende functieproeven gedaan bij dieren, waarbij de lever partieel geresecceerd was. De uitkomsten waren zeer ontmoedigend, de meeste proeven gaven weinig of geen afwijking. Hoewel deze onderzoekers toegeven, dat een orgaan met een verminderde functie niet hetzelfde is als een partieel geresecceerd orgaan, meenen zij toch, dat een betrouwbare leverfunctieproef tot nu toe onbekend is en misschien ook wel niet te vinden zal zijn. Tot een dergelijke uitspraak zijn intusschen reeds meerdere onderzoekers gekomen. Gezien het groote aantal functies van den lever, lijkt het inderdaad onmogelijk één proef te vinden, die in al deze functies inzicht geeft. Minder onmogelijk lijkt het daarentegen een leverfunctie te vinden, die bij alle ziekten van de lever gestoord is. Een proef, die daarop gericht is, zal een meer algemeene beteekenis hebben.

Bij de hier volgende proeven zijn de patienten met leverbeschadiging in 3 groepen ingedeeld. Dit is in zooverre willekeurig, dat de resultaten van de alcoholcurve achteraf den grondslag hebben gevormd voor deze indeeling. De 3 groepen, die wij onderscheiden zijn:

I. *Acute beschadiging van de lever.*

Hieronder vallen een aantal waarnemingen bij patienten met galsteenen en enkele bij een geval van icterus catarrhalis.

II. *Carcinoommetastasen in de lever.*

III. *Cirrhosis hepatis.*

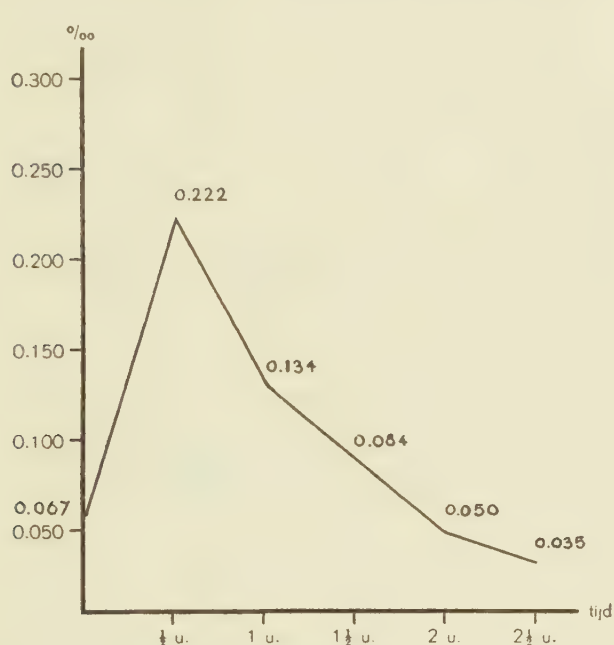
Het is duidelijk, dat deze indeeling zeer onvolledig is, maar zij slaat uitsluitend op de door ons onderzochte patienten.

Er worden hier slechts resultaten behandeld van patienten, waarbij de diagnose operatief of partholoog-anatomisch bevestigd, of wel

waarbij, zoowel klinische gegevens als ziektebeloop weinig twijfel omtrent de diagnose kunnen overlaten.

Resultaten van groep I.

Allereerst de patienten met galsteen. Deze groep laat zich weer onderverdeelen in patienten met en zonder icterus. De patienten zonder icterus hadden alle een normale curve. Hier volgen nu eerst enkele voorbeelden van het verloop der curve bij galsteenlijders met icterus.



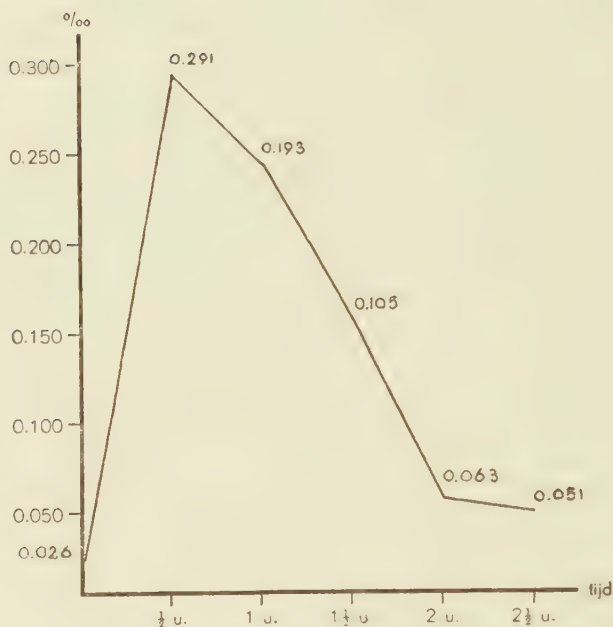
Heer D.

Deze patient werd opgenomen met koliekachtige pijnen boven in den buik. Een diagnose was aanvankelijk niet duidelijk. Enkele dagen later werd patient licht icterisch.

De bilirubinereactie in het bloed was direct positief en bedroeg 2.4 E. Op dat moment werd er ook een alcoholcurve bij hem gedaan, waarvan men het resultaat hierboven ziet.

De top van deze curve is te hoog, overigens voldoet ze aan alle eischen, die men aan de normale curve stellen moet.

De diagnose werd achteraf operatief bevestigd.



Mej. B.

Patiënte werd opgenomen met de diagnose cholelithiasis. Er was een matige icterus.

De reactie van HIJMANS VAN DEN BERGH bedroeg direct 6E.

De diagnose werd later door operatie bevestigd. De curve verloopt geheel als de vorige.

De top ligt alleen aanzienlijk hoger.

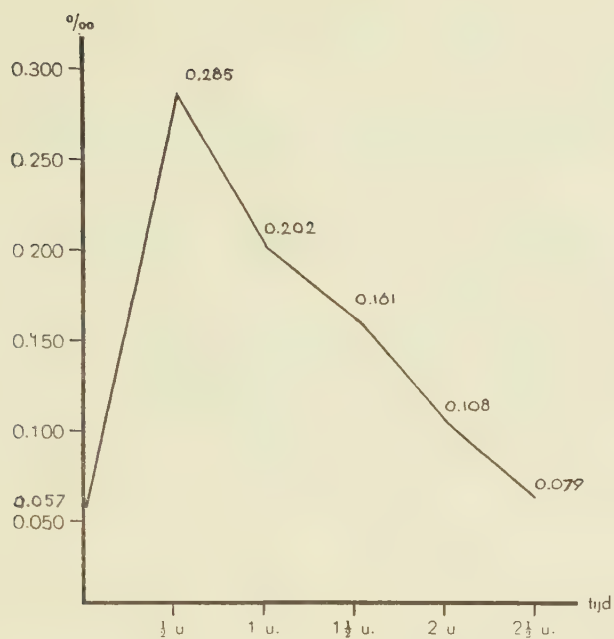
Heer A.

Patient is een man van 72 jaar. Hij was vroeger altijd gezond geweest, maar was de laatste 3 maanden progressief icterisch geworden. Hij had nooit pijnaanvallen gehad.

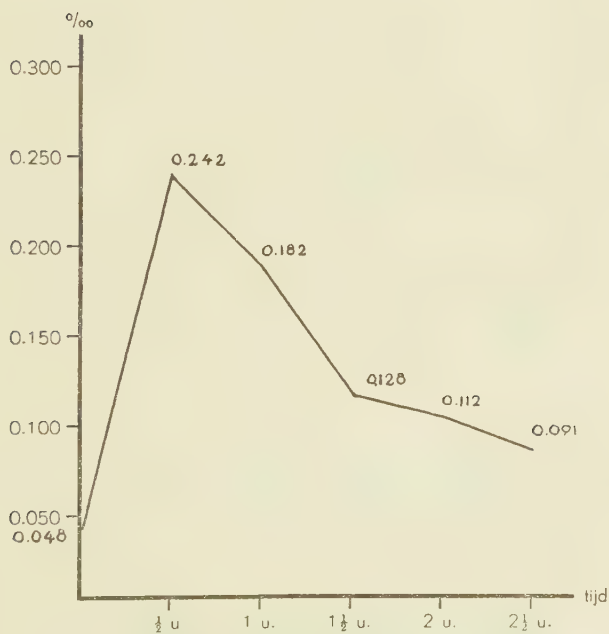
Het bilirubine gehalte van zijn serum was direct 30E. De diagnose werd gesteld op carcinoom met metastasen van de galwegen. Op grond van de alcoholecurve meenden wij toch deze diagnose te moeten betwijfelen. Bij de operatie werd een choledochussteen gevonden.

Het is vermeldenswaard, dat de galactoseuitscheiding bij deze 3 patienten normaal was. Uit deze curven blijkt, dat als de patienten icterisch zijn, de curven een verhooging van den top hebben, maar ook, dat deze verhooging niet parallel met den icterus verloopt.

Heer A.



Mej. A.



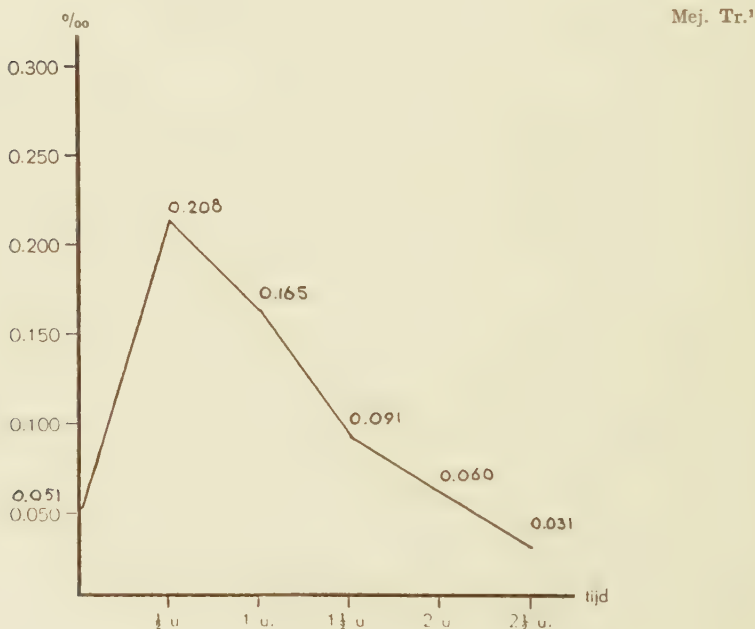
Mej. A.

Deze curve is afkomstig van een patiente, lijdende aan galsteenen met icterus.

De top is hoger dan normaal, de daling heeft na $2\frac{1}{2}$ uur het normale niveau niet bereikt, maar is naar evenredigheid voldoende, nl. 150‰ in $2\frac{1}{2}$ uur.

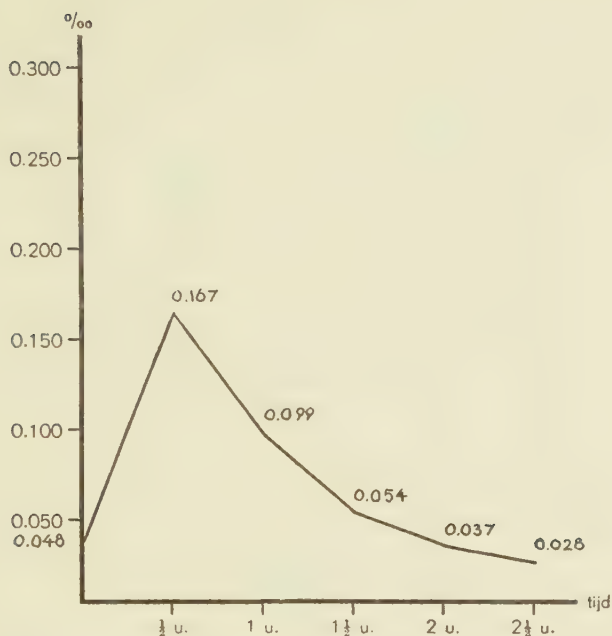
Voorloopig zij hier vermeld, dat wij de daling van de 2 laatste curven normaal noemen. In de volgende hoofdstukken komen wij hier nog nader op terug.

Van icterus catarrhalis hebben wij één enkele waarneming, waaruit wij dus geen conclusies kunnen trekken, behalve het feit dat de curve afweek. Het betreft een patiente, bij wie de ziekte zóó heftig verliep, dat er aanvankelijk niet aan gedacht kon worden een curve te maken. Pas toen de icterus bijna verdwenen was, werd de curve gemaakt, die hieronder volgt:



Mej. Tr.

De galactoseuitscheiding bedroeg toen 1.98 gr.



Idem.

14 dagen later was patiente klinisch hersteld.

De curve was toen normaal.

De galactoseuitscheiding was 0.780 gr.

In dit geval is er dus een parallelisme tusschen galactoseuitscheiding en alcoholcurve, met dien verstande, dat ook den eersten keer de galactoseproef reeds weer normaal was.

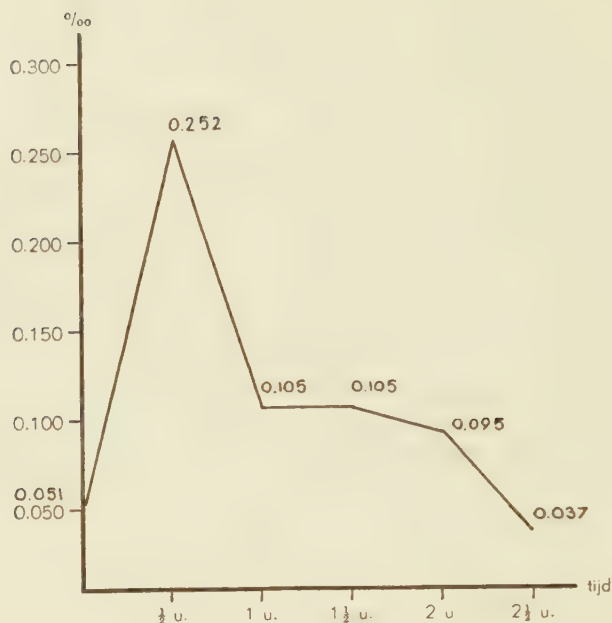
Samenvattend zijn de curven van deze groep dus gekenmerkt door een verhoogden top, terwijl het verdere verloop normaal is, met dien verstande, dat de curve na $2\frac{1}{2}$ uur voldoende gedaald is.

Resultaten van groep II.

Deze groep omvat een aantal patienten, lijdende aan carcinoom met metastasen van de lever. Hier volgt allereerst een curve van:

Heer H.

Patient van 76 jaar met maagklachten. Röntgenologisch bleek er een maagcarcinoom te bestaan.



De lever was groot en hobbelig.

Er waren metastasen in het cavum Douglassi.

De galactoseuitscheiding was normaal.

Men ziet, dat de top van deze curve te hoog ligt, verder valt het op, dat het verloop van het neerdalende deel niet meer regelmatig verloopt, hoewel tenslotte na $2\frac{1}{2}$ uur het normale niveau wel bereikt is.

Mej. B.

Deze patiente had bij opname een duidelijk vergroote lever, uitgebreide metastasen in het cavum Douglassi.

Ook hier weer een te hoge curve en een niet geheel normaal verloopend neerdalend deel.

De galactoseuitscheiding was normaal.

Heer K.

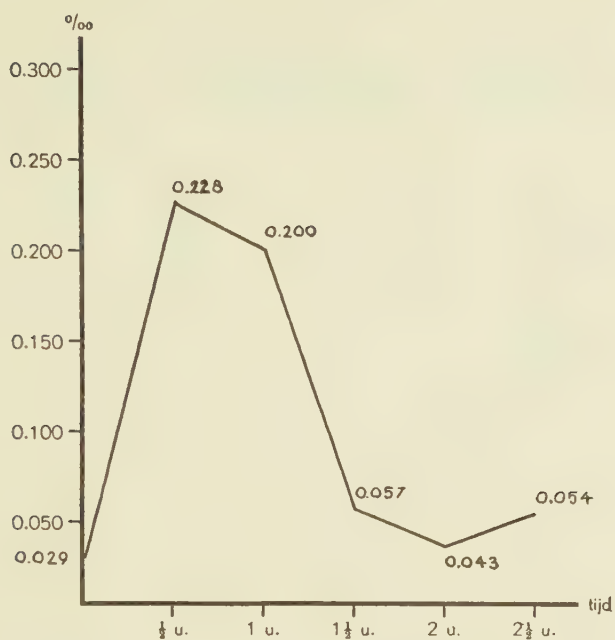
De laatste patient van deze serie had levermetastasen, met ascites. Patient was sub finem vitae.

Deze curve vertoont hetzelfde beeld als de vorige, alleen het afdalende deel komt bij lange na niet meer op het oorspronkelijke niveau terug.

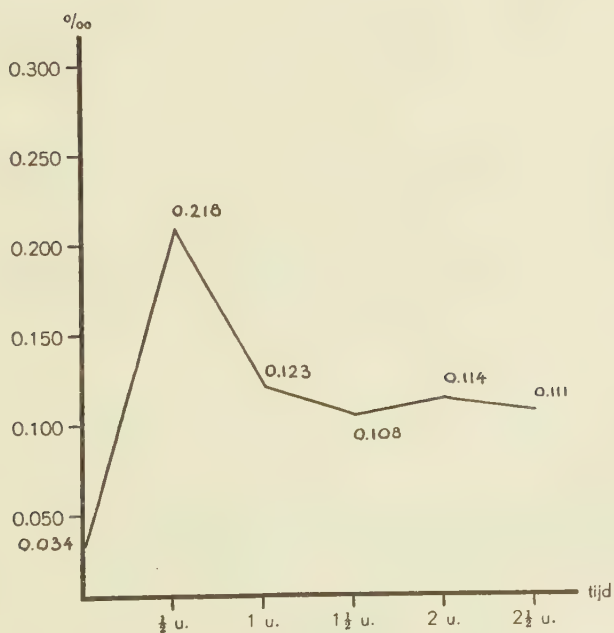
Er is een duidelijke knik in de curve ontstaan.

De galactoseuitscheiding bedroeg 2.46 gr.

Mej. B.



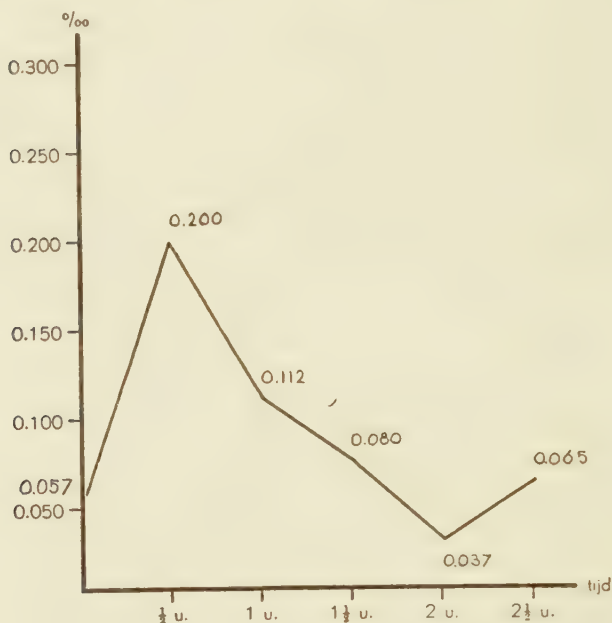
Heer K.



Resultaten van groep III.

Deze groep bevat een aantal patienten, lijdende aan cirrhosis hepatis. Hier volgt de curve van den eersten patient dezer groep:

Heer F.¹



Heer F.

Patient kwam op onze polikliniek, toen hij reeds enkele maanden klachten had.

De curve, in deze periode gemaakt, had nevenstaand verloop: is wat te hoog, maar wat vooral opvalt is, dat zij na 2½ uur weer op loopt.

Idem.

Eenige maanden later ging patient achteruit. Hij werd sterk icterisch.

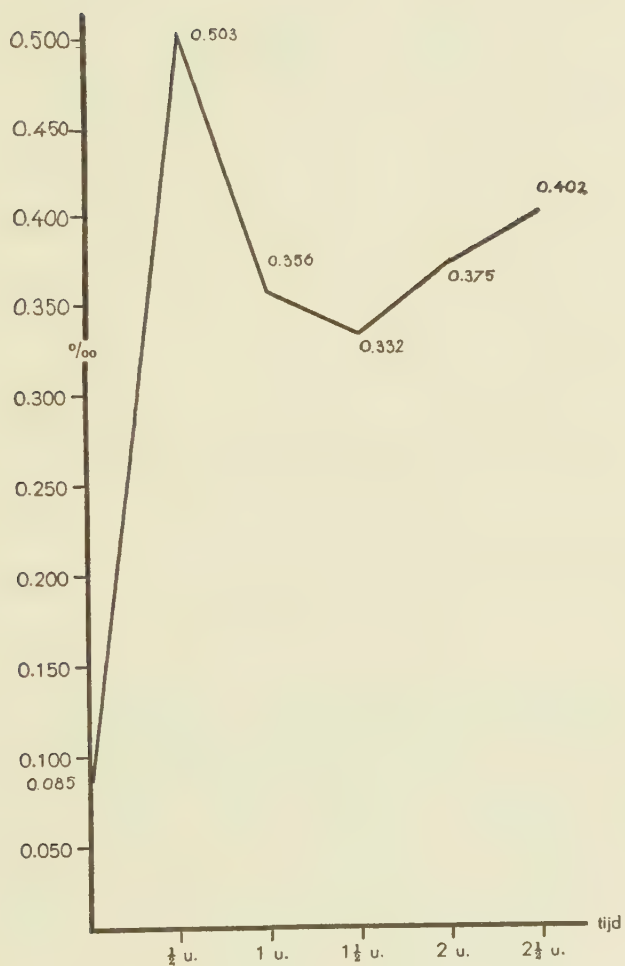
Het bilirubinegehalte was direct 43E.

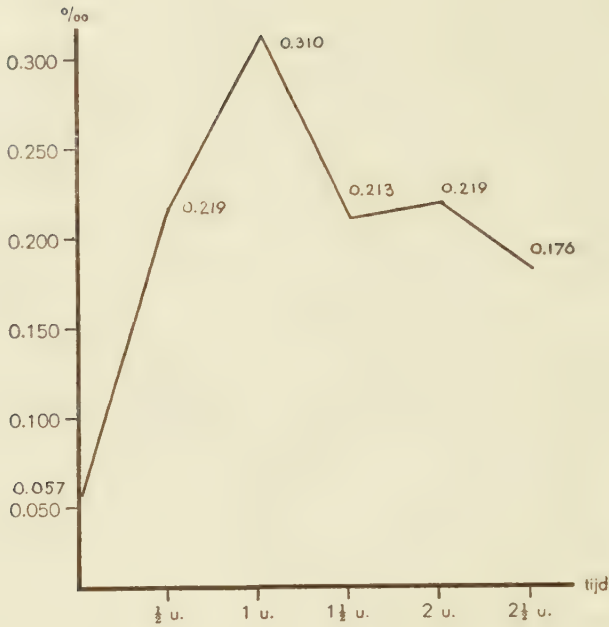
De alcoholcurve zag er toen als volgt uit. (Heer F²).

Na eenige weken was de icterus duidelijk verminderd, terwijl ook de algemeene toestand aanmerkelijk was verbeterd.

Er werd toen weer een curve gemaakt. (Heer F³).

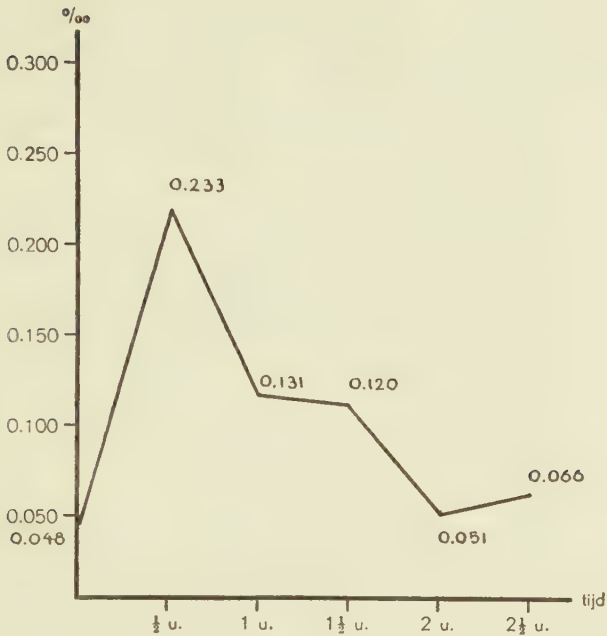
Heer F.²





Gedurende het heele verloop gaf de galactoseproef normale uitkomsten.

Men ziet dus, hoe bij dezen patient de alcoholcurve het klinische verloop op den voet volgt. Een beschouwing van deze curven doet de vraag opkomen, hoe het komt, dat het alcoholgehalte van het bloed weer stijgt in het laatste gedeelte van de curve. Immers, bij een slechte functie van de lever kan men zich voorstellen, dat de alcohol slechts langzaam of zelfs heelemaal niet meer door de lever verbrand wordt. In dat geval zal het alcoholgehalte dus weinig of niet dalen. Het is intusschen buiten twijfel, dat de stijging, die hier gevonden werd, ver buiten de waarnemingsfout valt, iets dat vooral uit de tweede curve van onzen patient blijkt. Een duidelijke verklaring voor dit feit hebben wij niet kunnen vinden. Men zou zich echter voor kunnen stellen, dat de lever groote hoeveelheden alcohol vast houdt en daarna verbrandt. Wellicht begint nu niet alleen het oxydatievermogen van de lever in het tweede gedeelte de curve af te nemen maar raakt ook het vermogen om den alcohol vast te houden uitgeput.



Heer L.

Deze patient is bij ons reeds enkele jaren bekend als lijder aan cirrhosis hepatis.

Clinisch was hij echter de laatste maanden in uitstekenden toestand.

Tijdens een der poliklinische contrôles werd bovenstaande curve gemaakt.

Deze curve laat zich het best vergelijken met de eerste van den vorigen patient.

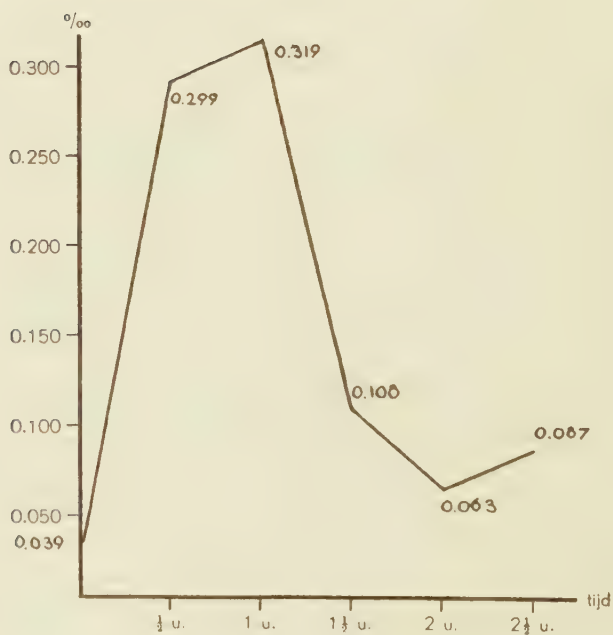
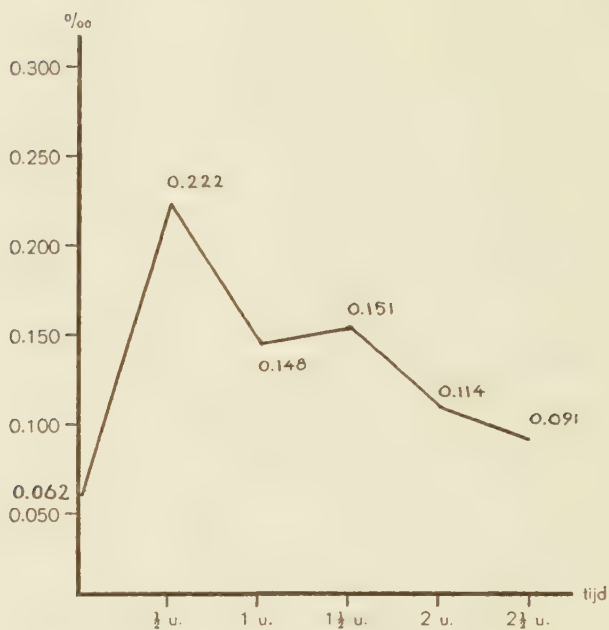
De algemeenen toestand was bij beiden toen ook ongeveer gelijk.

Heer V.

Bij dezen patient werd reeds 2 jaar geleden de diagnose cirrhosis hepatis gesteld. Patient had wel eens ascites; dit was echter thans niet het geval; wel voelde patient zich slap en was hij wat icterisch geworden.

Het bilirubinegehalte was direct 4E.

Ook deze curve is weer te hoog, daalt onregelmatig, waarbij zelfs weer een lichte stijging in het verloop optreedt en daalt tenslotte onvoldoende.



Heer H.

De laatste patient van deze serie was een potator. Hij werd opgenomen met enorme ascites. Na punctie van het abdomen waren lever en milt goed te voelen en bleken duidelijk vergroot.

Patient was in zeer slechten toestand. Er volgde weer snelle toename van de ascites.

Samenvattend kan men zeggen, dat de groep der acute leverbeschadigingen, voor zoover door ons onderzocht, gekenmerkt is door een hooger liggenden top.

Bij de tweede en derde groep zien wij dan hiernaast nog afwijkingen in het dalende gedeelte van de curve optreden.

HOOFDSTUK III: ALCOHOLTOLERANTIE BIJ LONGPATIENTEN.

Zooals reeds in de inleiding is meegedeeld, hadden wij ons voorgesteld het onderzoek te beginnen met een aantal „normale” personen. Aanvankelijk meenden wij, dat alle menschen met een goede leverfunctie wel een normale curve zouden hebben, vandaar dat b.v. een groep lijders aan longtuberculose in het onderzoek werden betrokken. Al spoedig bleek, dat er onder deze personen een aantal was, dat een zeer afwijkende curve vertoonde n.l. met een veel te hoogen top. Een leveraandoening konden wij bij deze menschen niet aannemen. Verband met de activiteit van het longproces meenden wij te kunnen uitsluiten op grond van het feit, dat enkele der meest afwijkende curven verkregen werden bij patienten met negatief sputum en normale bezinking. Ook viel het op, dat alle patienten, die met een pneumothorax behandeld werden, normale curven hadden. Enkele curven bij dergelijke patienten, die vóór het aanleggen gemaakt werden, konden vergeleken worden met curven bij dezelfde patienten na het aanleggen van de pneumothorax. In al deze gevallen was de curve voor en na het aanleggen gelijk en normaal. Hierdoor meenden wij de oplossing van deze onverwachte resultaten gevonden te hebben. Immers, de patienten, die met pneumothorax werden behandeld, hadden betrekkelijk geringe longafwijkingen en hadden bovendien in alle gevallen slechts éézijdige afwijkingen op de Röntgenfoto. Hiertegenover stonden de patienten met een afwijkende curve. Alle patienten van deze groep hadden uitgebreide dubbelzijdige longtuberculose met onmiskenbare fibrosis. Deze fibrosis zou de oorzaak van het abnormaal hooge verloop kunnen zijn. Onze aanvankelijke opvatting was, dat deze fibrosis opgevat moest worden als een blokkade,

die de alcoholuitscheiding met de uitademingslucht verhinderde. Het organisme zou dan een van zijn methoden om alcohol te elimineeren missen en dit zou zich uiten in een verhoogde curve.

Deze opvatting is in tegenspraak met de vroeger vermelde onderzoeken van ATWATER, BENEDICT en anderen. Deze leerden ons, dat bij lage dosis alcohol de longen hiervan maximaal 2 procent uitscheiden met de uitademingslucht.

Zoo deze uitscheiding dus mocht vervallen, dan is dat toch niet voldoende om een stijging van den top der alcoholcurve met 50 procent of meer te verklaren.

Wel echter zou de fibrosis een stuwing in den bloedsomloop kunnen veroorzaken. Dat er bij een fibrosis in de long een stuwing in de kleine circulatie bestaat, is zeer waarschijnlijk. Daar echter al het circuleerende bloed de longen passeert, moet ook de groote circulatie hiervan een vertraging ondervinden. Voordat wij de gevolgen van deze vertraging der circulatie nagaan, moet echter eerst het bestaan ervan worden aangetoond.

Den laatsten tijd zijn er vooral van Amerikaansche zijde verschillende methoden uitgewerkt om de circulatiesnelheid in de kliniek te bepalen. Daarbij is men niet meer aangewezen op indirecte methoden, waarbij de circulatietijd uit bloedvolume en minutenvolume berekend moet worden. De nieuwe methoden berusten er allen op, dat men een stof in een ader spuit, die op een bepaalde plaats van haar aanwezigheid blijk geeft. Men meet dan den tijd, die er sinds het inspuiten verlopen is.

Er kwamen 3 eenvoudige methoden in aanmerking. De eerste is in 1933 beschreven door TARR en zijn medewerkers. Men spuit in 5 cc van een 20% oplossing van natriumdehydrocholaat (decholin) en meet den tijd, die er verloopt totdat de proefpersoon een bittere smaak proeft. Het decholin passeert via het rechterhart de longen, komt in de groote circulatie en zoo in de tong. Het bezwaar van deze methode is, dat een deel der personen misselijk wordt terwijl verder 1% pijn in het rechter hypochondrium krijgt. Men stelt zich voor, dat de aanwezigheid van het galzure zout een galblaascontractie veroorzaakt. Gevaar is hier echter niet aan verbonden.

Een andere methode van FISHBERG, HITZIG en KING berust op hetzelfde principe, maar hierbij is het decholin vervangen door het onschuldiger saccharinas natricus. Men proeft dan een zoeten smaak.

Tenslotte is er nog een methode van ROBB en WEISS. Een oplossing van natriumcyanide wordt intraveneus ingespoten. Bij het passeeren van den sinus caroticus ontstaat reflectorisch een diepe ademhaling.

Het voordeel van deze proef bestaat hierin, dat het oordeel van de proefpersoon wordt uitgeschakeld.

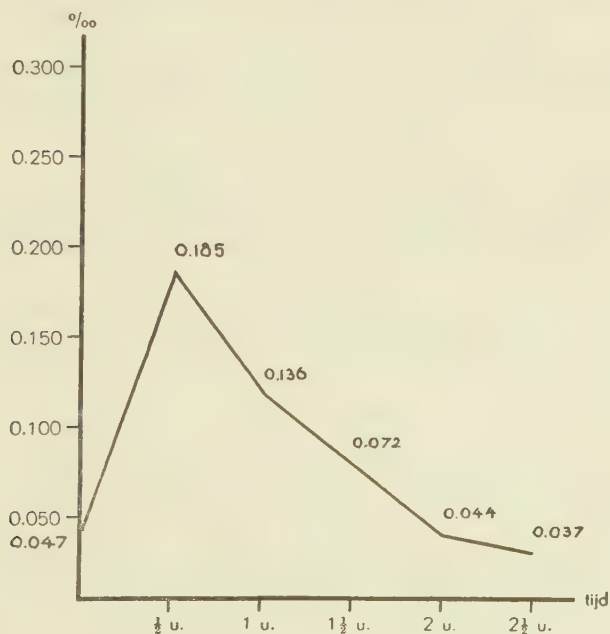
Wij beschouwden echter het saccharine als de meest onschuldige stof en hebben met deze methode gewerkt. De genoemde Amerikaansche onderzoekers hebben op groote schaal proeven gedaan bij normale personen en hartpatienten. Zij gebruikten 2.5 gram oplosbaar saccharine (MERCK), onder verwarmen in 2 cc water opgelost, en vonden, dat de circulatiesnelheid, gemeten van arm tot tong, 9—16 seconden bedraagt voor normale menschen. Voor hartpatienten bedraagt deze tijd meer dan 20 seconden, zelfs tot 47 seconden toe.

TARR waarschuwt er echter voor om bij longemphyeem of long-cirrhosis conclusies over het hart te trekken. Bij dergelijke patienten wordt ook een vertraagde circulatiesnelheid gevonden. Deze vertraging vindt haar oorzaak in de belemmering van den bloedstroom in de longen.

Wij hebben bij een aantal normale menschen de circulatiesnelheid bepaald. De resultaten kwamen overeen met die van de Amerikaansche onderzoekers. Daarna werden bij alle patienten met longafwijkingen, waar te voren een alcoholtolerantie bepaling gedaan was, de circulatiesnelheid gemeten.

Hier volgen een samenvatting van de resultaten van het onderzoek.

Heer J.



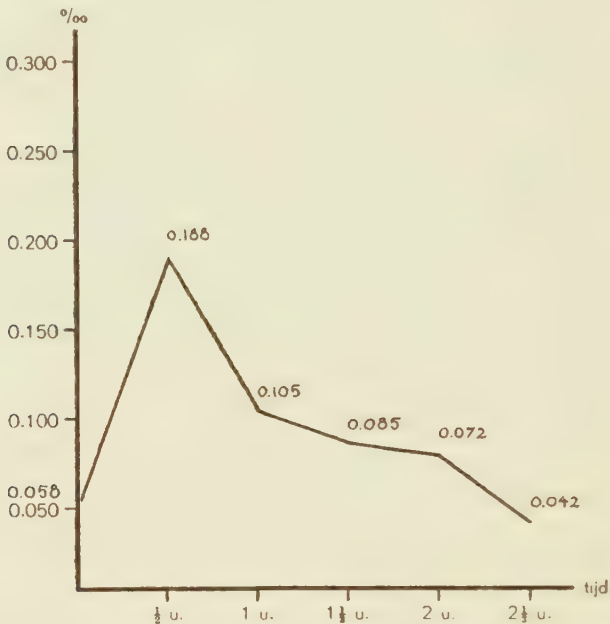
Heer J.

Deze patient wordt voor een eenzijdig tuberculeusproces met een pneumothorax behandeld.

De curve verloopt normaal.

De circulatiesnelheid bedraagt 16 seconden.

Mej. de J.



Mej. de J.

Een normale curve bij een patient met een eenzijdige pneumothorax.
Circulatietijd 16 seconden.

Mej. B.

Een weinig uitgebreid hoofdzakelijk eenzijdig tuberculeuslongproces.
De curve is normaal.
Circulatietijd 15 seconden.

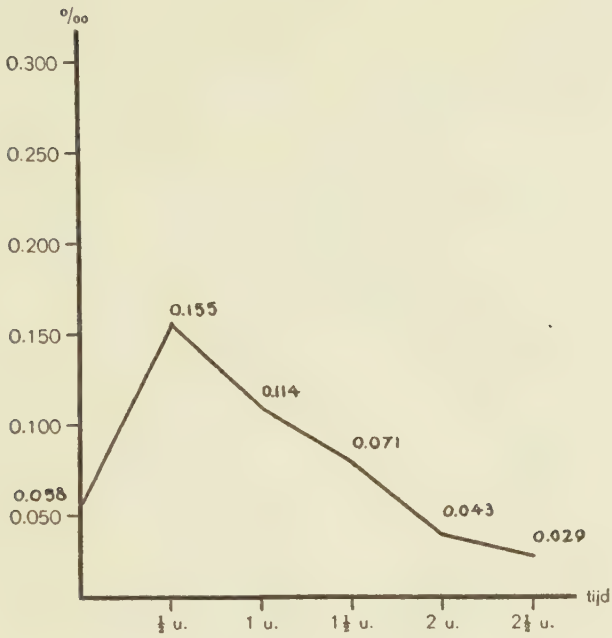
Heer D.

Deze patient had een zeer uitgebreid dubbelz. tuberculeusproces met enorme fibrosis.

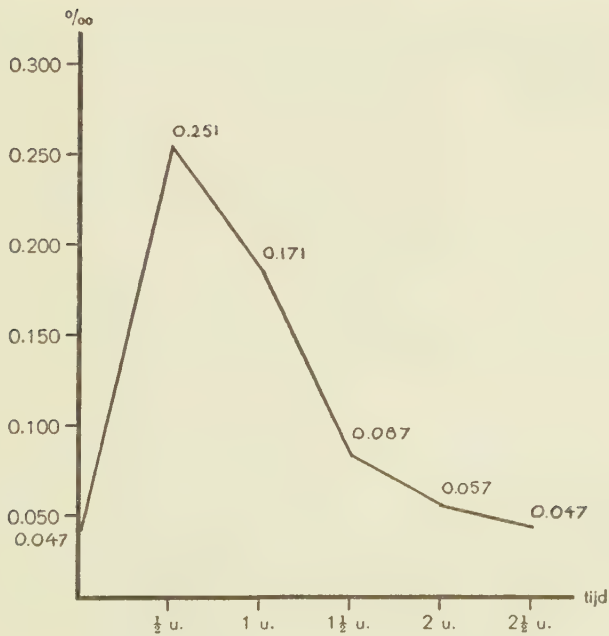
De curve heeft een veel te hoogen top, verloopt echter verder normaal.

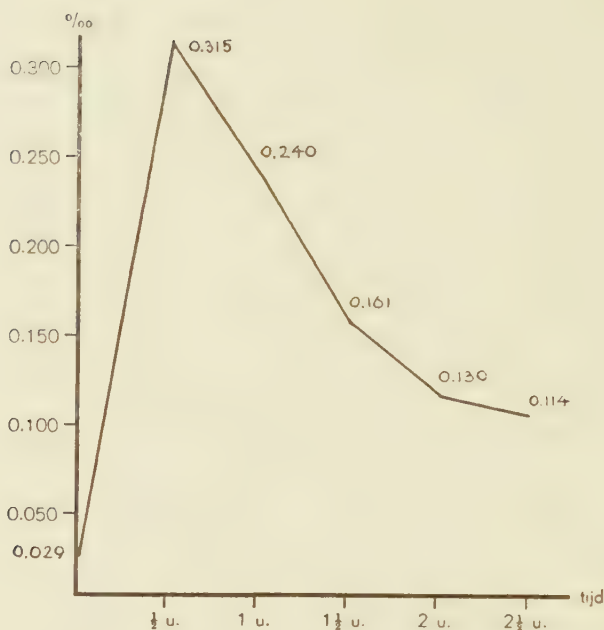
Circulatietijd 28 seconden.

Mej. B.



Heer D.





Heer de J.

Dubbelzijdige cirrhotisch proces met een groot aantal cavernes. Het verloop van de curve is gelijk aan de vorige. Circulatietijd 29 seconden.

Heer R.

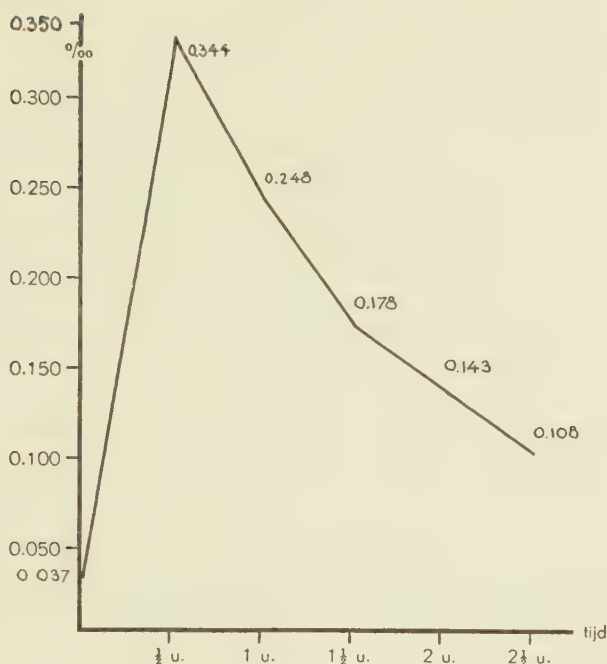
Er is een matige dubbelz. fibrosis, die aanzienlijk minder sterk is dan bij de twee vorige patienten.

Dit blijkt, behalve uit de Röntgenfoto, ook nog uit de circulatietijd deze bedraagt n.l. 22 seconden.

Hoe het komt dat deze curve desondanks aanzienlijk hooger is dan de vorige, wordt later nog besproken.

Op deze groep waren verder nog 2 uitzonderingen, beide zijn patienten met een duidelijk verlaagde curve bij een uitgebreide long-fibrosis. Volledigheidshalve worden deze gevallen hier reeds vermeld, later wordt hier echter meer uitvoerig op ingegaan.

Men ziet dus bij de patienten van deze groep een duidelijk verband tusschen de stroomsnelheid van het bloed en het verloop van de alcoholcurve. Alvorens wij hieruit verdere conclusies wilden trekken,



leek het gewenscht, eerst het onderzoek tot hartlijders uit te strekken. Immers ook dezen hebben een vertraagde circulatie, die soms zelfs nog ver boven de vertraging bij longpatienten uitgaat. Denzelfden gedachtengang willen wij hier ook volgen. Na een bespreking der resultaten bij hartpatienten zal dan een nadere beschouwing over het mechanisme van beide groepen volgen.

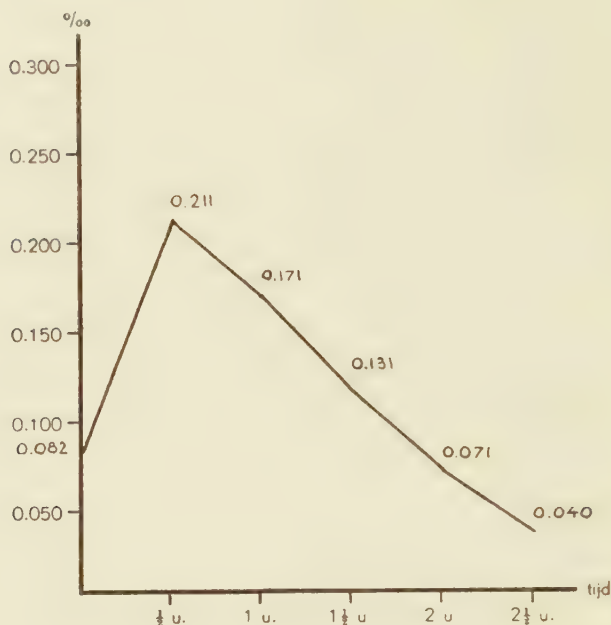
HOOFDSTUK IV: DE ALCOHOLTOLERANTIE BIJ HARTPATIENTEN.

In het vorige hoofdstuk werd gewezen op den mogelijken invloed van een vertraagde circulatie op de alcoholcurve. Een steun voor deze opvatting hoopten wij te vinden door in het onderzoek een aantal hartlijders te betrekken.

J. D.

Deze patient, een jongen van 16 jaar, had een congenitaal vitium cordis. Hij had een week digitalis gehad, maar was desondanks nog duidelijk cyanotisch en dyspnoisch.

De lever was duidelijk vergroot; er waren geen oedemen aan de beenen.



De reactie op urobiline in de urine was positief. De galactoseproef, gemodificeerd volgens FIESSINGER was geheel normaal.

De alcoholcurve was na het digitaliseeren gemaakt.

De circulatietijd bedroeg 28 seconden.

Heer B.

Deze patient was zeer duidelijk gedecompenseerd. Hij had sterke oedemen aan de beenen.

De lever was vergroot en er was ascites.

De circulatietijd bedroeg 41 seconden.

Mej. S.

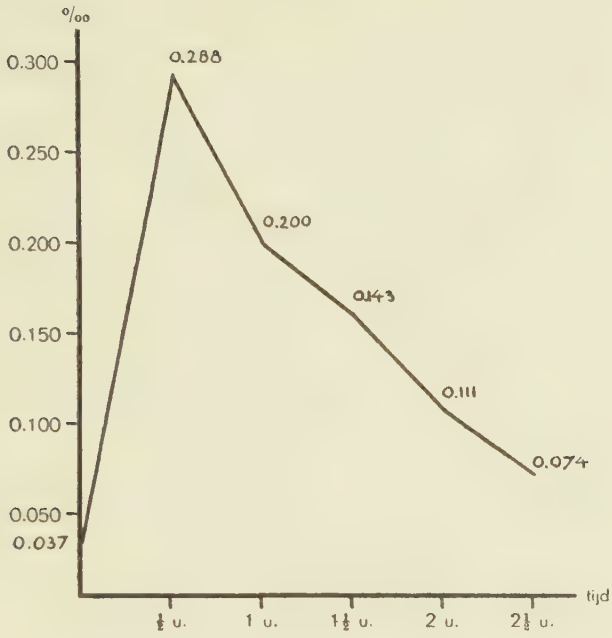
Deze patiente had een hypertensie en was matig gedecompenseerd. Zij had gedurende eenige dagen digitalis gekregen.

De circulatietijd bedroeg 27 seconden.

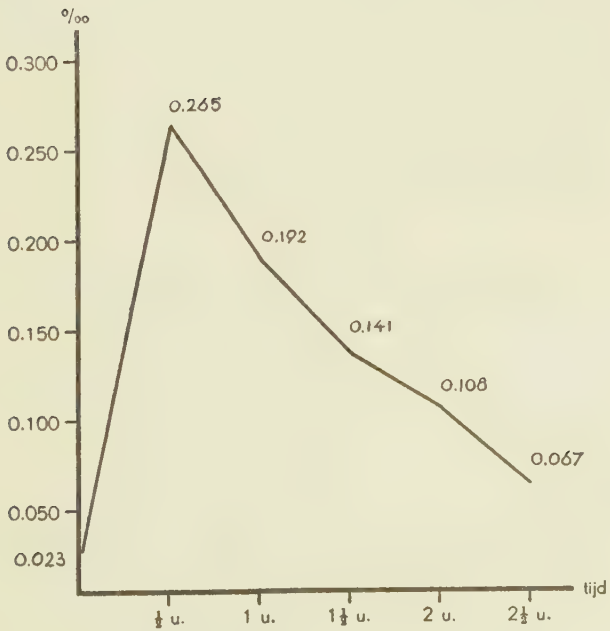
In deze gevallen ziet men dus weer den abnormaal hoogen top. Overigens verloopt de curve normaal.

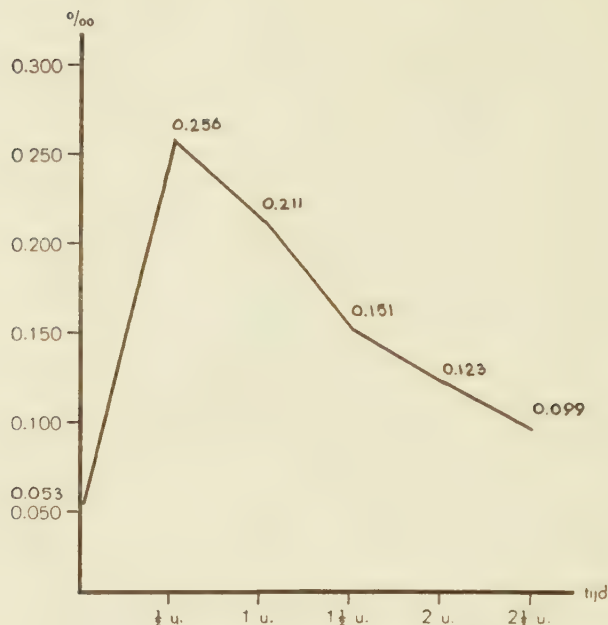
De volgende patiente vertoont een eenigszins ander verloop der curve:

Heer B.



Mej. S.





Mej. B.

Deze patiente had reeds 5 jaar hartklachten. Bij opname in de kliniek was zij matig gedecompenseerd. Er bleek boezemfibrilleeren te bestaan. Het hart was sterk gedilateerd.

De alcoholcurve werd gemaakt alvorens er eenige therapie was ingesteld. Deze curve verloopt te hoog.

De circulatietijd bedroeg 29 seconden.

Idem.

Hierna kreeg patiente een week lang p. folior. digitalis: 3 dd 100 mgr. Zij was toen subjectief wat vooruit gegaan, de pols was verbeterd.

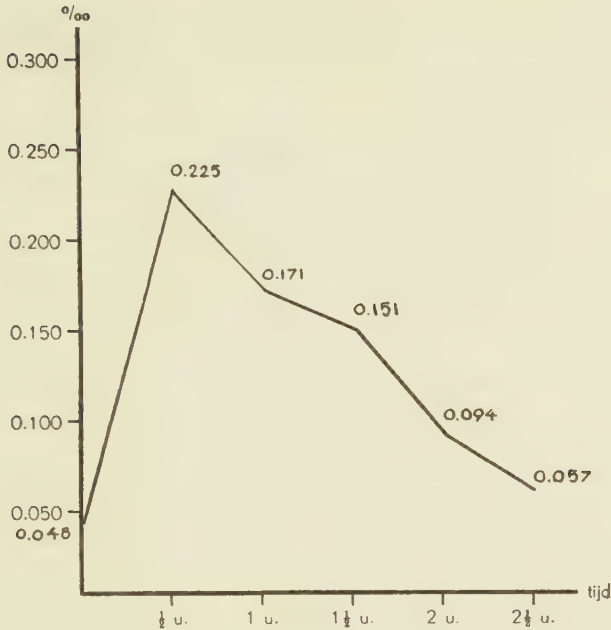
Er bestond nog een lichte dyspnoe.

De curve, die toen gemaakt werd, ziet men hierboven.

Opvallend is, dat deze curve een lageren top heeft en ook in haar tweede gedeelte vrijwel normaal is geworden.

De circulatietijd bedroeg ditmaal 24 seconden.

Uit de resultaten van het onderzoek van hart- en longpatienten blijkt dus, dat in al die gevallen, waarbij de circulatiesnelheid vertraagd is, een verlaagde alcoholtolerantie bestaat. Ook blijkt een behandeling, die de circulatiesnelheid versnelt, een onmiskenbaren



invloed op de curve te hebben. De veronderstelling ligt dan ook voor de hand, dat de vertraagde circulatiesnelheid de oorzaak zal zijn voor de verhoogde alcoholcurve.

Men zou zich de vraag kunnen stellen of hier óók een leverbeschadiging van invloed zou kunnen zijn. Dit is voor hartpatienten in de ernstigste gevallen niet onmogelijk. Zoo vindt CANTAROW bij 33% van een aantal patienten met decompensatio cordis een broom-sulphophthaleineretentie. Een dergelijke leverbeschadiging bestaat echter slechts bij de sterk gedecompenseerde hartpatienten en is bij lijders aan longfibrosis nooit gevonden. De invloed van de lever op de alcoholcurve moet dan ook o.i. in de meerderheid van de gevallen slechts als indirect worden beschouwd. Bij verminderde circulatiesnelheid zal er per tijdseenheid minder bloed door de lever stroomen, zoodat er dus ook minder alcohol verbrand zal worden. Hetzelfde geldt voor de spieren.

Toen wij tot dit inzicht gekomen waren, kwam de vraag op, of er bij levercirrhose ook een vertraagde circulatiesnelheid was. Dit was niet noodzakelijk, daar immers wèl al het circuleerende bloed hart en longen passeert, echter nièt de lever. Bij onze patienten met cirrhosis hepatis vonden wij de circulatiesnelheid wel wat vertraagd n.l. tusschen 17 en 21 seconden.

De vertraging van de circulatie is dus wel aanwezig; zij is in onze waarnemingen echter minder uitgesproken dan bij de hart- en long-patienten.

Van veel meer belang nog is, dat de curve een geheel ander beeld vertoont. Er is bij levercirrhose een grillig verloopende curve, die na $2\frac{1}{2}$ uur niet tot normale waarde is gedaald en in het verloop duidelijke afwijking van de rechte lijn te zien geeft.

Hoewel de vertraagde circulatie dus wel van invloed op de curve zal zijn, blijkt de cirrhotische lever toch zeer duidelijk het verloop te bepalen.

Tenslotte zij er op gewezen, dat er onder bovenstaande curven een aantal zijn, waarin het neerdalend deel na $2\frac{1}{2}$ uur niet het normale niveau bereikt. Ook bij de patienten met galsteen en zagen wij een dergelijk voorbeeld. Vergelijkt men de daling echter met den top van de curven, dan blijkt het niveauverschil na $2\frac{1}{2}$ uur tenminste even groot te zijn als bij de normale curve. Wij meenen derhalve een dergelijke daling normaal te mogen noemen.

HOOFDSTUK V: ALCOHOLTOLERANTIE BIJ DIABETES MELLITUS.

Een der eersten, die bij lijders aan diabetes mellitus de alcohol-tolerantie bepaalde, was DELL-ACQUA. Hij beschrijft zijn waarnemingen in 1932.

In principe is zijn methodiek gelijk aan de door ons gevolgde. Hij vindt drie groepen met afwijkende curven n.l.:

Diabetes mellitus.

Adipositas.

Hyperthyreoidie.

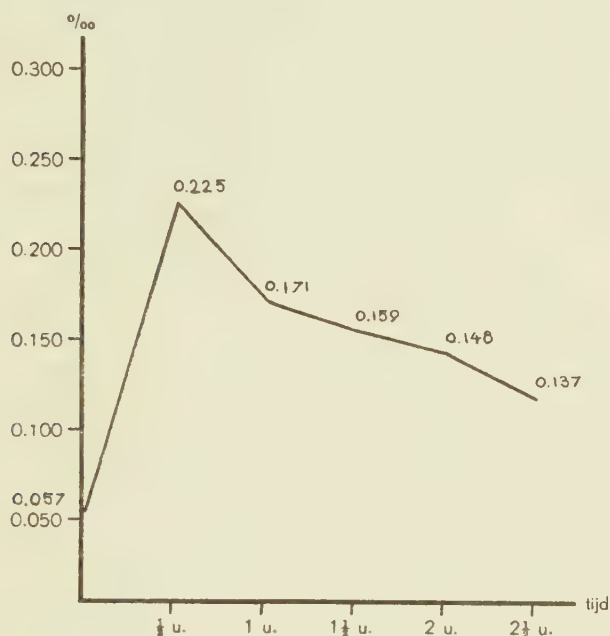
Alle andere proefpersonen worden als normaal samengevat. Het behoeft, na hetgeen in de voorafgaande hoofdstukken is beschreven, geen betoog, dat deze „normale” groep een buitengewoon sterke variatiebreedte heeft. Desondanks trekt DELL-ACQUA zijn conclusies. Deze luiden als volgt:

De curven bij diabetes mellitus zijn verhoogd en verlopen vlakker dan normaal, die bij adipositas zijn verhoogd en bij hyperthyreoidie verlaagd.

Deze waarnemingen hebben slechts hier en daar belangstelling gewekt en zijn dan het uitgangspunt voor een groote verwarring geworden. Deze verwarring betreft voornamelijk de diabetes mellitus

en vindt haar oorzaak daarin, dat velen soms uit één enkele waarneming getracht hebben een verklaring voor de merkwaardige curve bij diabetes mellitus te vinden.

Hier volgt nu eerst een dergelijke curve, zooals door DELL-ACQUA werd beschreven:



Men ziet in deze curve een hoogen top en een vlak verloopend gedeelte, dat daaraan aansluit.

Indien bij een bepaald onderzoek diabetes mellitus, adipositas en hyperthyreoidie de uitzonderingen vormen, dan kan het niet anders of de verklaring hiervoor wordt allereerst in de hormonen gezocht.

Zoo meende men, dat het tekort aan insuline verantwoordelijk gesteld moet worden voor de merkwaardige alcoholcurve bij diabetes.

BICKEL vond in het dierexperiment, dat insuline de alcoholcurve verlaagt tegelijkertijd met het bloedsuikergehalte.

Dit is verder door KANITZ uitgewerkt. Hij vindt, dat insuline de alcoholcurve bij konijnen verlaagt. Geeft men behalve insuline, ook nog suiker, dan ziet men geen invloed meer van de insuline. KANITZ trekt hieruit de conclusie, dat de insuline allereerst op het bloedsuikergehalte en daarna pas op het alcoholgehalte van het bloed werkt. Tot dezelfde conclusie komt SCHLICHTING.

WIDMARK vindt den invloed van insuline op alcohol slechts in een deel van zijn experimenten.

DELL-ACQUA ziet echter geen invloed van 20E. insuline op de alcoholcurve bij lijders aan diabetes mellitus. Dezelfde uitkomst vindt men bij LANG en SCHLICK, die bij honden intracardiaal insuline inspotten, zonder invloed daarvan op het alcoholgehalte te kunnen vinden. Ook REYNOLDS ziet geen daling van de alcoholcurve na inspuiten van insuline.

ELBEL wijst terecht op het belang van de experimenten van REYNOLDS, omdat deze alcohol intraveneus inspoot. Het bezwaar, dat den vorigen onderzoeken aankleeft, is nl., dat men de resorptie uit den darm niet heeft uitgeschakeld. Het is immers zeer wel mogelijk, dat alcohol uit een glucoseoplossing niet op dezelfde manier gesorbeerd wordt als uit een zuiver waterige oplossing.

Van den laatsten tijd dateert het onderzoek van SIEGMUND en FLOHR. Zij geven menschen een zoo groote hoeveelheid alcohol, dat er dronkenschap ontstaat. Zij maken dan een curve van het alcoholgehalte van het bloed. Daarna doen zij het experiment over en geven bovendien insuline. Een volgend keer geven zij insuline en suiker. Uit hun onderzoeken besluiten zij, dat insuline de alcoholcurve verlaagt door een vermeerderde uitscheiding of verbranding. Tijdelijk kunnen er echter wel verhoogingen in de curven ontstaan m.a.w. het normale verloop van de curve kan door insuline verstoord worden. Dit laatste is voor zoover ons bekend, nog door geen andere onderzoekers gevonden. Afgezien dus van deze tijdelijke afdwalingen vertoont de curve een sterkere daling. Dit heeft echter geen verkorting van den roes tengevolge.

Als men bedenkt, dat alcohol door diffusie steeds weer een evenwicht tracht te bereiken, dan moet een verminderd alcoholgehalte van het bloed dus ook een verminderd alcoholgehalte van de hersenen tengevolge hebben.

Het lijkt op grond hiervan moeilijk te verklaren, dat een sneller verdwijnen van den alcohol uit het bloed kan optreden, zonder dat een bestaande roes verkort wordt.

Uit dit alles is men naar onze meening gerechtigd om een werking van de insuline op het alcoholgehalte niet zonder meer aan te nemen. Hierbij komt nog, dat, zoo al een overmaat aan insuline de alcoholcurve kan drukken, dit niet verklaart, dat de verhoogde alcoholcurve bij diabetes op een insuline tekort berust. Immers vele van deze curven zijn gemaakt bij goed geregelde diabeteslijders met normaal bloedsuikergehalte, waarbij dus op dat moment voldoende insuline

aanwezig was. Om deze reden is het ook niet mogelijk, dat de waarde van het bloedsuikergehalte van invloed is.

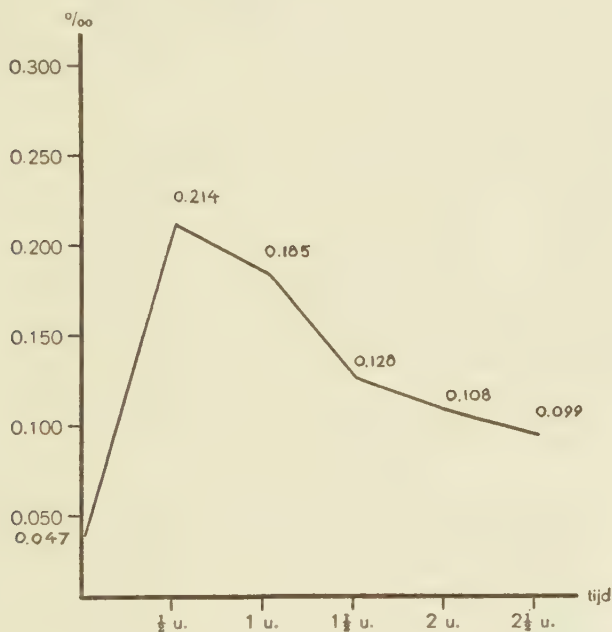
In dit verband is de volgende waarneming van belang:

Meisje J.

Bij een meisje van 14 jaar, lijdende aan diabetes mellitus, werd een alcoholtolerantie bepaling gedaan. Zij kreeg een dieet met $2 \times 12E$. insuline. Daar zij voor het onderzoek nuchter moest blijven, zou zij ook geen insuline krijgen. Door een misverstand kreeg zij toch 12E. insuline. Het bloedsuikergehalte bedroeg vóór de proef 0.093‰. Aan het eind van de alcoholbepaling, traden er duidelijke verschijnselen van hypoglycëmie op. Het bloedsuikergehalte was toen 0.052‰.

De alcoholcurve van dit patientje was als volgt:

Meisje J.



Het blijkt dus, dat bij dit meisje ondanks het buitengewoon lage bloedsuikergehalte de voor diabetes mellitus zoo typische curve voor den dag kwam.

Een andere mogelijkheid voor het ontstaan van deze curven zou een verhoogd gehalte aan aceton kunnen zijn. Zooals reeds vroeger gezegd werd, is ook het aceton een vluchtig reduceerende stof, die met de Widmarksche methode wordt getitreerd.

Afgezien nog van het feit, dat een sterk verhoogd acetongehalte

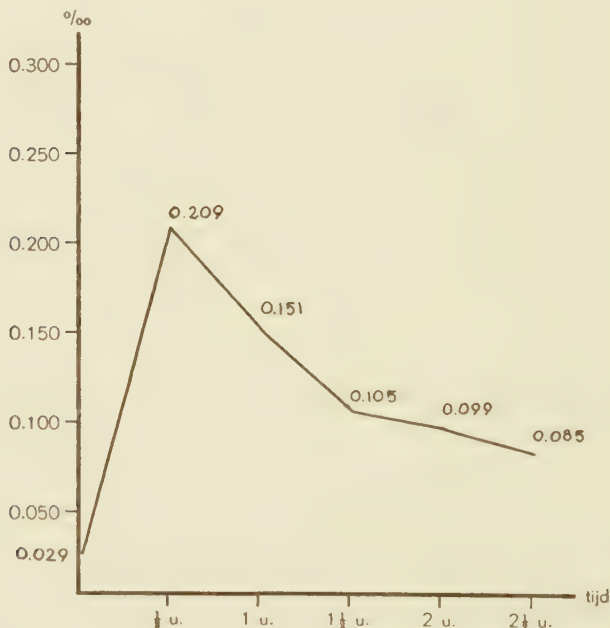
bij een goed geregelde diabetes mellitus niet voorkomt, zou een dergelijke verhooging zich toch allereerst kenbaar maken door een verhooging van de nuchtere waarde. Daar dit niet het geval is, kan het aceton dus nooit de oorzaak zijn voor de afwijkende curve.

Toen wij onze uitkomsten rangschikten naar de hoogte van de curven, bleek het ons, dat hierin een aanzienlijke variatie bestond. Indien wij het materiaal verdeelen in een groep met sterk verhoogde curven en een groep met matig verhoogde curven, dan blijkt, dat de eerste groep voornamelijk bestaat uit patienten met een diabetisch praecoma, patienten die juist gehongerd hadden en personen, die sinds eenigen tijd behandeld werden met een koolhydraatarm dieet. De tweede groep omvat personen met een koolhydraatrijke voeding.

Geen verschil bestond er voor beide groepen, wat betreft de hoeveelheid insuline. Ook treft men in beide groepen patienten, waarvan de diabetes zich moeilijk of gemakkelijk laat regelen.

Hier volgen eerst eenige van dergelijke curven:

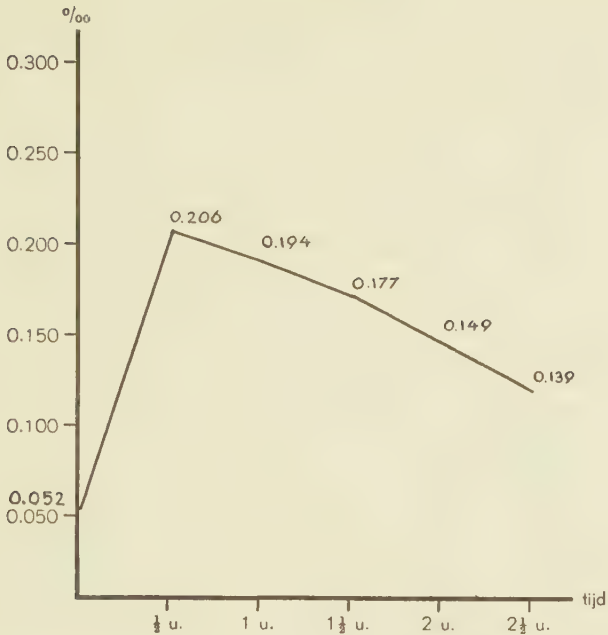
Mej. G.



Mej. G.

Deze patiente werd opgenomen met een apoplexie. Een week later had zij suiker in de urine. Zij werd hiervoor direct behandeld met een dieet waarin 90 gr. koolhydraten, verder kreeg zij 3dd insuline.

De curve een maand later gemaakt, is matig verhoogd en verloopt vlak.



Heer F.

Dit is een curve van een moeilijk te regelen patient. Hij krijgt 4 maal daags insuline bij een dieet, waarin 90 gr. koolhydraten. Op dit dieet is hij reeds heel lang. Patient heeft nog vaak veel suiker in de urine.

De curve verloopt ongeveer als de vorige.

Heer H.

Deze curve is van een lijder aan diabetes mellitus, die met een dieet van 136 gr. koolhydraten werd behandeld. Hij kreeg 1 maal daags protamine-zink-insuline.

De top van deze curve is normaal. De curve daalt echter te langzaam.

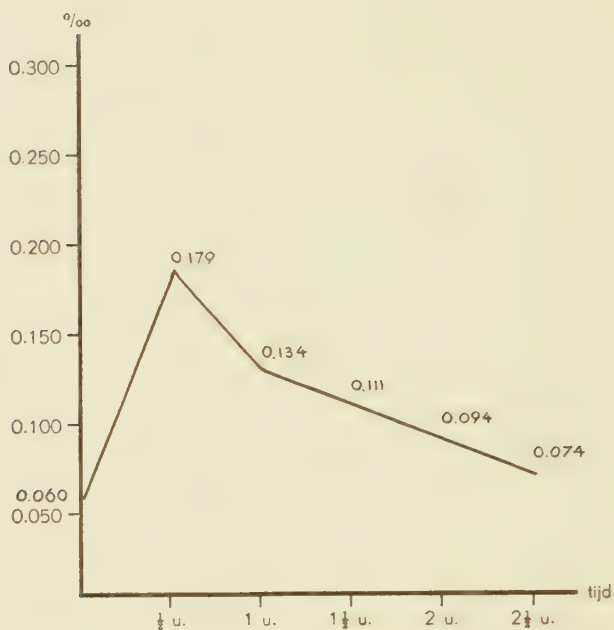
Heer W.

Deze patient heeft een klein tuberculeus infiltraat in de R. longtop en daarbij diabetes mellitus, waarvoor hij sinds vele maanden behandeld wordt met een dieet, waarin 144 gr. koolhydraten.

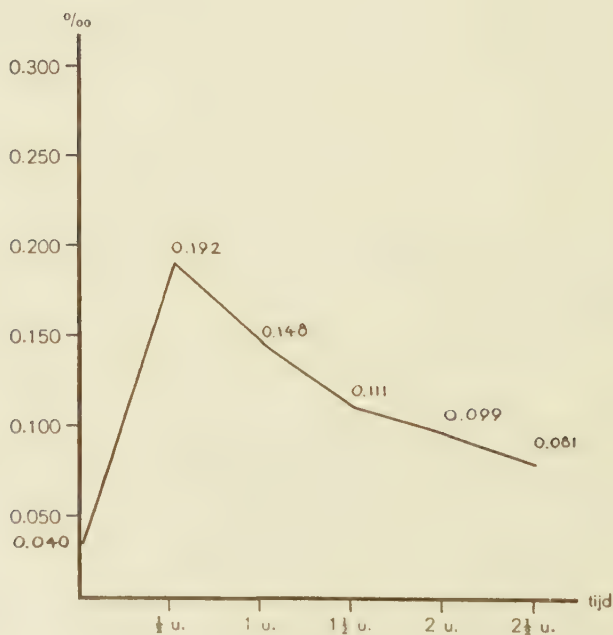
De temperatuur is normaal. Het longproces maakt een rustigen indruk.

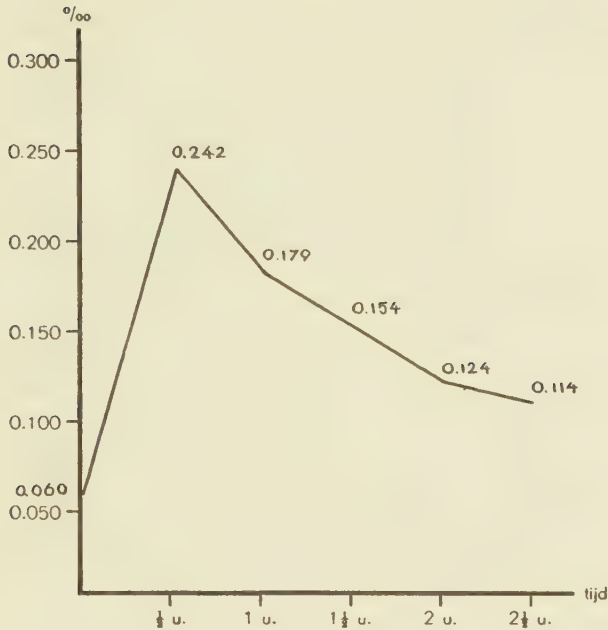
Deze curve heeft een top, die nog slechts weinig verhoogd is; overigens is er ook weer een vlak-verlopende daling.

Heer H.



Heer W.





Heer O.

Patient is in praecoma opgenomen. Er is aceton en diaceetzuur in de urine. Het dieet bevat 100 gr. koolhydraten.

5 dagen na opname is deze curve gemaakt; zij is sterk verhoogd en na $2\frac{1}{2}$ uur nog niet tot het normale niveau teruggekeerd.

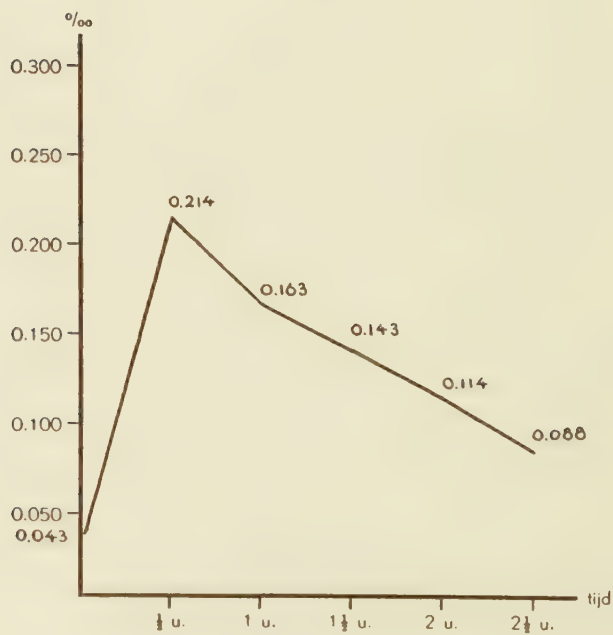
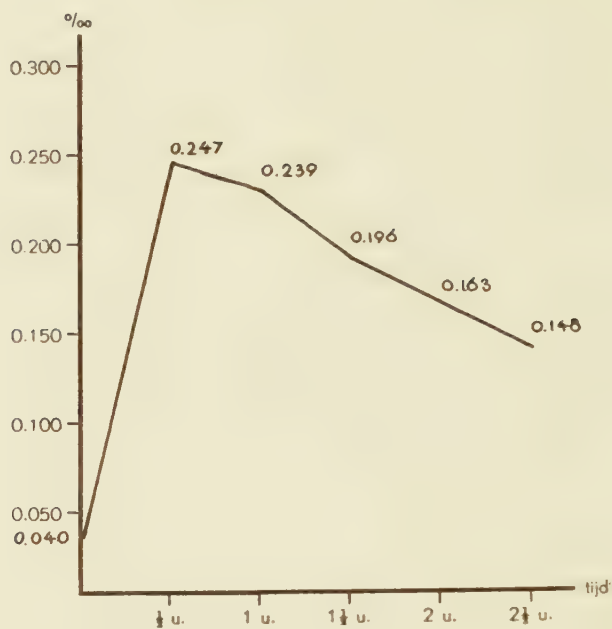
Mej. O.

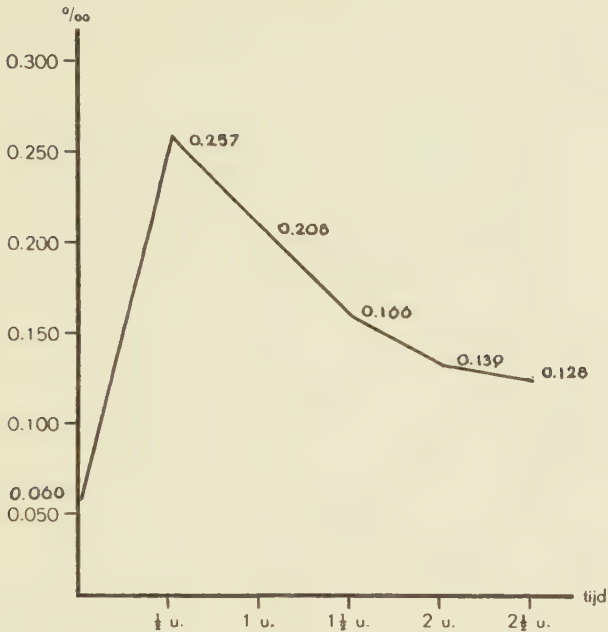
Deze curve is gemaakt van een patiente met diabetes mellitus, die 3 dagen gehongerd had. Aceton en diaceetzuur in de urine zijn positief.

De top is sterk verhoogd, de daling is traag.

Idem.

2 maanden na ontslag uit het ziekenhuis zagen wij dezelfde patiente voor contrôle terug. Zij had toen ongeveer 6 weken een dieet, waarin 80 gr. koolhydraten en kreeg 2 maal daags insuline.





Mej. E.

De volgende patiente was maanden lang goed geregeld met een dieet, waarin 90 gr. koolhydraten zonder insuline. Bij een contrôle had zij echter veel suiker in de urine en een sterk verhoogd bloed-suikergehalte. Zij werd opgenomen en moest enkele dagen hongeren.

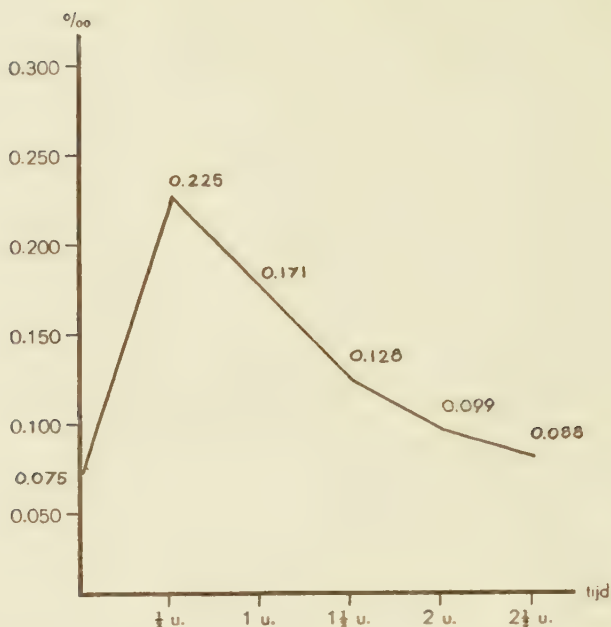
De curve, die toen gemaakt werd, ziet men hiernaast.

Idem.

3 maanden later zagen wij dezelfde patiente terug. Zij had toen weer 10 weken haar oude dieet. De curve is niet meer zoo sterk verhoogd.

Uit de genoemde feiten volgt, dat er een verband bestaat tusschen koolhydraten- en alcoholcurve. Een koolhydraatarm dieet veroorzaakt een glycogeenarmoede van de lever. Wij zijn tot de opvatting gekomen, dat hierin de oorzaak ligt van de afwijkende alcoholcurve een glycogeen-arme lever heeft een hooge en vlakke curve ten gevolge. Geeft men meer koolhydraten, dan ontstaat er via den grooteren glycogeenrijkdom van de lever, een meer normale curve.

Deze opvatting leidt noodzakelijkerwijs tot de conclusie, dat de diabetes als zoodanig met de afwijkende curve niets te maken heeft.



Slechts een der meeste constante gevolgen van de diabetes, nl. een glycogeenarme lever, is de oorzaak van de „diabetische” curve.

Indien onze opvatting juist is, dan moeten dergelijke curven optreden bij alle toestanden, waarbij de lever arm aan glycogeen is. Inderdaad hebben wij bij dergelijke patienten enkele waarnemingen kunnen doen.

Dezen zijn weliswaar gering in aantal, maar desondanks van groot belang door de onmiskenbare resultaten er van. Onze eerste waarneming betrof een vrouw, die een psychische depressie doormaakte:

Mej. T.

Patiente met een psychische depressie. Wekenlang had zij weinig gegeten en een week vóór de opname in de kliniek zelfs in 't geheel niet meer. Zij had toen aceton en diaceetzuur in de urine.

De curve, die toen gemaakt werd, ziet men hiernaast.

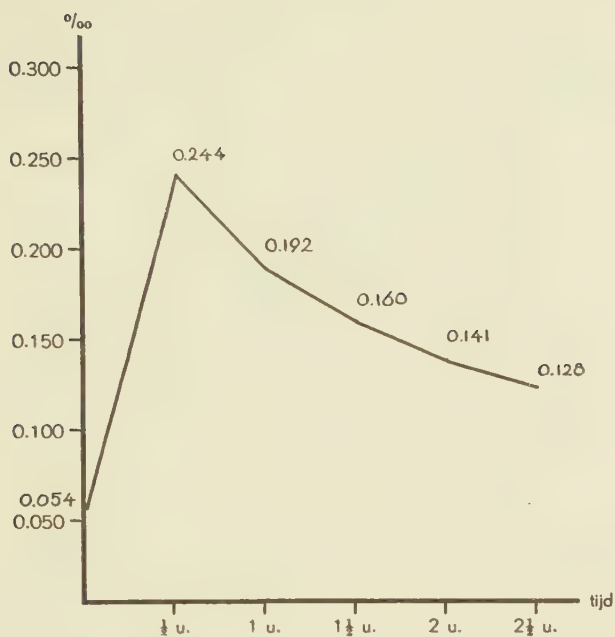
Idem.

14 dagen later was haar toestand veel verbeterd. Patiente had flink gegeten. De curve is geheel normaal geworden.

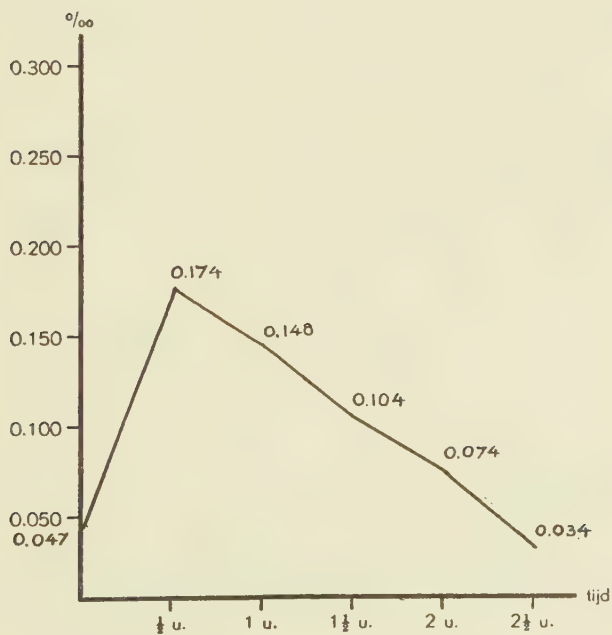
Verder meenden wij een glycogeenarme lever te kunnen verwachten bij patienten, die met een Sippykuur behandeld werden. Deze personen krijgen in de eerste weken vrijwel uitsluitend melk en room.

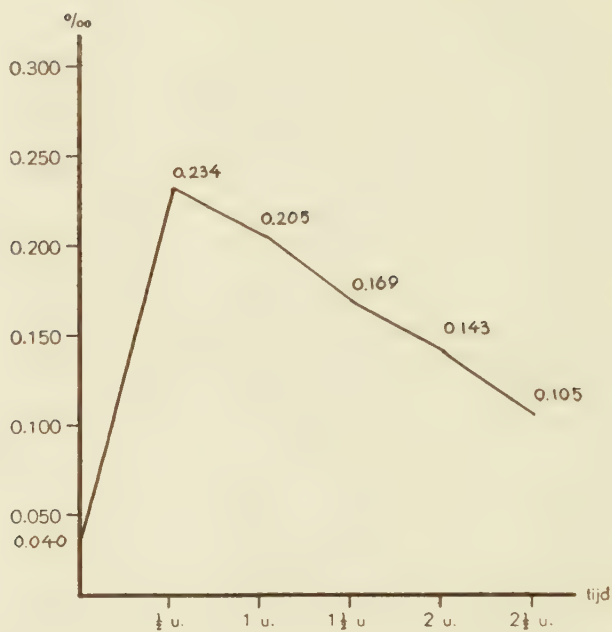
Hier volgen twee curven, beide gemaakt bij patienten, die respectievelijk 10 en 12 dagen met een dergelijk dieet behandeld waren. (Curven zie blz. „58”)

Mej. T.¹

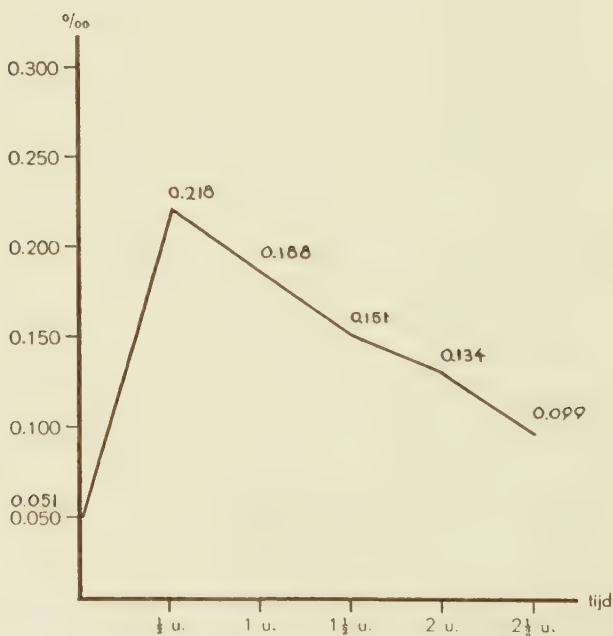


Mej. T.²





Heer Sl.



Heer Kl.

Bij Heer Kl. werd den dag na de alcoholcurve een glucoscurve gemaakt. Deze zag er als volgt uit:

Nuchter bloedsuikergehalte 0.093 ‰. Na drinken van 50 gram glucose in 200 gram water opgelost, waren de bloedsuikerwaarden:

na $\frac{1}{2}$	uur	0.200%.
„ 1	uur	0.219%.
„ $1\frac{1}{2}$	uur	0.139%.
„ 2	uur	0.093%.
„ $2\frac{1}{2}$	uur	0.087%.

De urine na het eerste uur bevatte suiker.

Wij meenen deze verminderde glucosetolerantie te moeten toeschrijven aan de glycogeenarme lever. Dergelijke resultaten zal men ook moeten vinden bij patienten, die eenigen tijd met een ketogeen-dieet behandeld worden.

De hier beschreven waarnemingen zijn reeds een waardevolle steun voor de opvatting, dat een glycogeenarme lever een „diabetische” curve tengevolge heeft.

Samenvattend kan men zeggen, dat de invloed van insuline op de alcoholtolerantie niet bewezen is. Wel blijkt er een verband te bestaan tusschen glycogeengehalte van de lever en alcoholtolerantie.

Dit beteekent, dat een glycogeenarme lever een specifieke curve heeft, onafhankelijk van de oorzaak, die tot de glycogeenarmoede geleid heeft.

Bij lijders aan diabetes méllitus is dus één der functies van de lever gestoord. Deze functiestoornis verbetert met een toenemend koolhydraatgehalte van het dieet. Het lijkt ons zeer belangrijk om uit te maken of er een minimumwaarde voor dit koolhydraatgehalte bestaat, waarboven er geen afwijking in de alcoholcurve meer te zien is.

Indien deze minimumwaarde gevonden wordt, zal de vraag moeten beantwoord worden, of het aanbeveling verdient het koolhydraatgehalte bij lijders aan diabetes mellitus tot deze minimumwaarde te verhoogen.

HOOFDSTUK VI: ALCOHOLTOLERANTIE BIJ HYPERTHYREOIDIE.

In het voorafgaande hoofdstuk werd het onderzoek van DELL-AQUA genoemd, en werd ook reeds gewezen op zijn conclusie, dat de alcoholcurve bij hyperthyreoidie verlaagd is. Over het mechanisme hiervan laat deze onderzoeker zich echter niet uit.

Uit hetgeen hier tot nu toe is besproken volgt, dat de alcoholcurve door twee factoren wordt beïnvloed. Dit zijn: leverbeschadiging en circulatiesnelheid.

Wij zullen daarom eerst nagaan, hoe het met deze factoren bij de hyperthyreoidie gesteld is. Over den toestand van de lever bij hyperthyreoidie is niet zoo heel veel in de litteratuur te vinden. Dit moet waarschijnlijk hieraan toe geschreven worden, dat de klachten van de patienten slechts zelden aan een leverbeschadiging doen denken. Zoo behoort icterus tot de betrekkelijk zeldzame symptomen. Toch heeft de functie van de lever bij hyperthyreoidie in den laatsten tijd meer de aandacht getrokken.

YOUMANS en WARFIELD vinden verschillende functieproeven bij hyperthyreoidie gestoord, zooals galactose-, laevulose- en kleurstofproeven. Tot soortgelijke conclusies komen ALTHAUSEN en WEVER en ook LICHTMAN.

MEYLER beschreef onlangs zijn ervaringen met de galactoseproef, gemodificeerd volgens FIESSINGER. Deze laatste proef vertoont bij de hyperthyreoidie vaak even belangrijke afwijkingen als bij een acute hepatitis.

Intusschen waarschuwen genoemde onderzoekers er voor, deze abnormale uitkomsten niet geheel op rekening van de gestoorde leverfunctie te stellen. Immers bij lijders aan hyperthyreoidie zal een versnelde resorptie uit den darm meer galactose in de bloedbaan brengen, zoodat er op een bepaald moment meer galactose in het bloed aanwezig is. Dit zal weer een grootere uitscheiding tengevolge hebben.

Zeer bekend is de verminderde koolhydraattolerantie bij lijders aan hyperthyreoidie. Men neemt aan, dat dit niet op een verminderde functie van de pancreas, maar op een leverbeschadiging berust. Ook hier zal de versnelde resorptie uit den darm wel een rol spelen. Indien men deze resorptie wil uitschakelen, zal men glucose en galactosetolerantie door parenterale toediening moeten bepalen.

Van groot belang zijn dus de resultaten van het patholoog-anatomisch onderzoek. MEYLER vat deze als volgt samen: parenchymateuze degeneratie en necrose, de lever is vaak klein en atrophisch. De levercellen bevatten weinig of geen glycogeen. Volgens WELLER vindt men vaak een toename van bindweefsel met een lymphocytair infiltraat. Volgens ABELIN geeft thyroxine bij honden beschadiging van de levercellen, gelijk aan die bij hyperthyreoidie. CRILE legt den nadruk op de glycogeenarmoede van de lever bij hyperthyreoidie.

SIMMONDS en BRANDES slaagden erin bij proefdieren door over-

vloedige toediening van thyreoid de lever in 32 tot 100 dagen glycogeen-vrij te maken.

Het blijkt dus, dat een overmaat van schildklierproducten zoowel klinisch als experimenteel tot een leverbeschadiging leidt, waarbij verdwijnen van het glycogeen één der op den voorgrond tredende verschijnselen is.

Het tweede belangrijke punt bij de hyperthyreoidie is, zooals gezegd, de circulatiesnelheid van het bloed. TARR en zijn medewerkers vonden, dat, terwijl de circulatiesnelheid gemeten van arm tot tong voor normale menschen gemiddeld 13 seconden bedraagt, deze bij hyperthyreoidie gemiddeld slechts 9 seconden is.

FISHBERG's resultaten komen hiermee geheel overeen. Bovendien vermeldt de laatste nog enkele ernstige gevallen van hyperthyreoidie, waarbij de circulatiesnelheid slechts 6 seconden bedroeg.

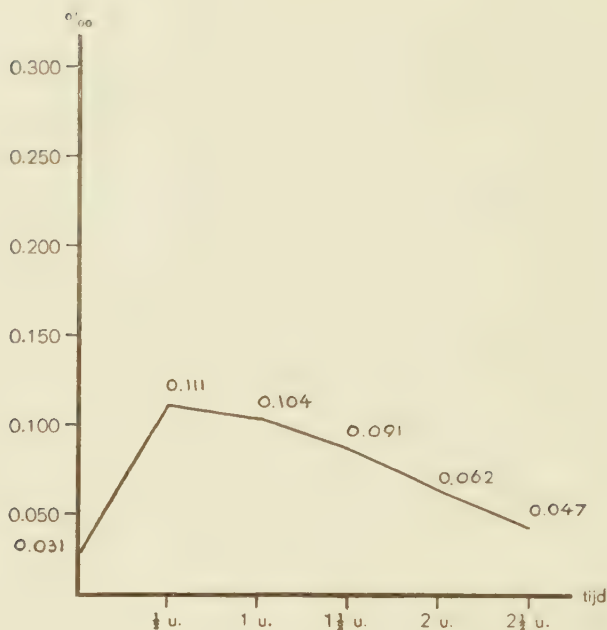
BOOTHBY en RYNEARSON bepalen langs indirecten weg de circulatiesnelheid met hetzelfde resultaat. Bovendien vermelden zij, dat een praeeoperatieve behandeling met jodium de circulatiesnelheid vertraagt.

Wij weten dus o.a. uit deze onderzoeken, dat de circulatiesnelheid bij hyperthyreoidie versneld is. Uit het hier beschreven onderzoek is gebleken, dat bij vertraagde circulatiesnelheid de alcoholcurve hooger verloopt. Het is dus logisch te verwachten, dat bij hyperthyreoidie deze curve lager verloopt dan normaal. Dit is dus geheel in overeenstemming met de bovengenoemde waarnemingen van DELL-ACQUA.

Bovendien werd in het vorige hoofdstuk uiteengezet, dat een glycogeenarme lever met een hooge vlakke alcoholcurve gepaard ging.

Er zijn bij de hyperthyreoidie dus twee factoren, die de alcohol-tolerantie beïnvloeden. Deze factoren werken in tegengestelden zin: de versnelde circulatie verlaagt de curve, de glycogeenarme lever bewerkt een verhooging en een vlakkere daling.

Na deze theoretische inleiding volgt een samenvatting van de resultaten van ons onderzoek bij lijders aan hyperthyreoidie. Hierbij zij vermeld, dat de galactoseproef volgens FIESSINGER werd uitgevoerd. Daarbij mag de maximale concentratie in de eerste portie urine 6‰ niet overschrijden. Het resultaat zal aangeduid worden als: FIESSINGER ‰, totaal gram.



Mej. D.

Patiënte was opgenomen met verschijnselen van hyperthyreoidie, na een conservatieve behandeling was zij enkele maanden tevoren in vrij goede toestand ontslagen. Hierna volgde een recidief. Bij heropname was zij vermagerd, had een pulsus celer en tachycardie.

Het basaalmetabolisme was $+40\%$.

Circulatietijd 8 seconden.

De alcoholcurve is sterk verlaagd.

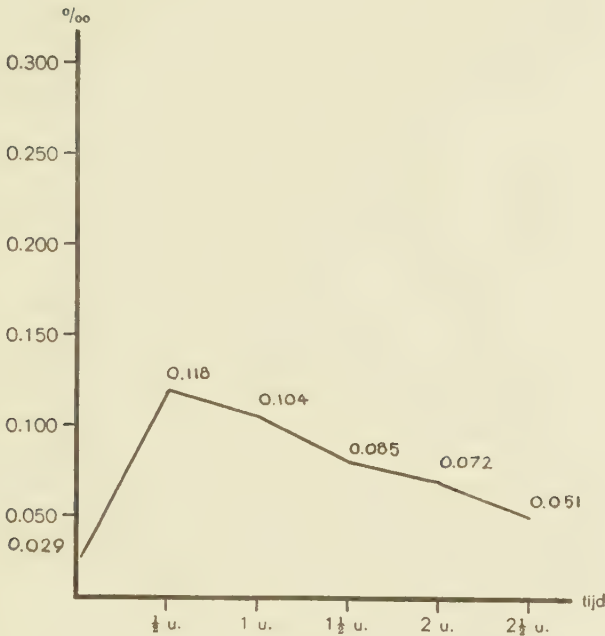
Uit vergelijking met een normale curve, volgt echter dat er een vlakke daling is.

Mej. de L.

Dit meisje had een lichte struma, met een zeer sterke onrust. De grondstofwisseling was $+13\%$. Zij had een matig tachycardie en een pulsus celer.

FISSINGER 10% , totaal 2.4 gr.

De curve verloopt te laag en vrij vlak.



Mej. H.

Patient was geruimen tijd geleden bestraald voor een struma met verschijnselen van hyperthyreoidie. Er was een duidelijke exophthalmus. Na de bestraling volgde een flinke verbetering. Den laatsten tijd was patient zeer onrustig geworden.

B. M. + 34%.

Er was een pulsus celer en tachycardie.

Circulatietijd 9 sec.

De curve is duidelijk verlaagd, maar daalt in verhouding tot den top, slechts matig.

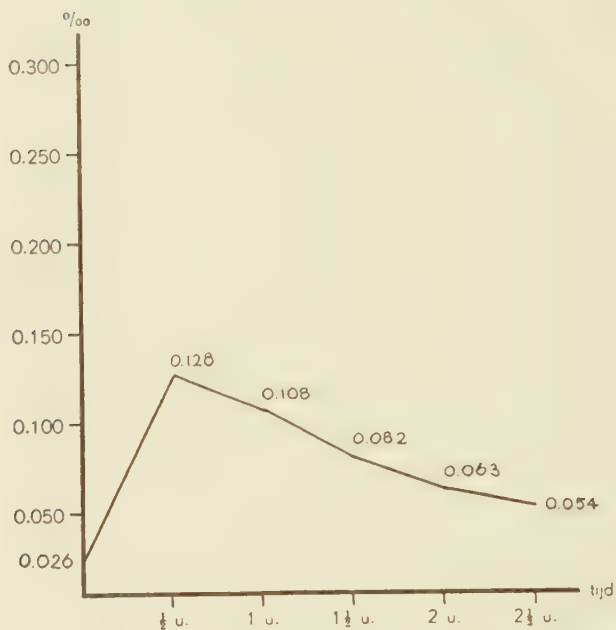
Mej. W.

Dit is een normale curve bij een patiente met een struma, waarbij alleen mechanische klachten bestonden.

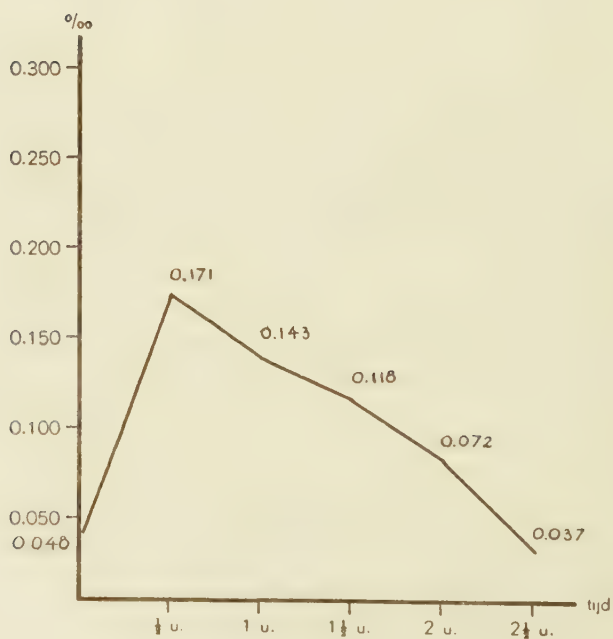
Geen tachycardie, geen pulsus celer.

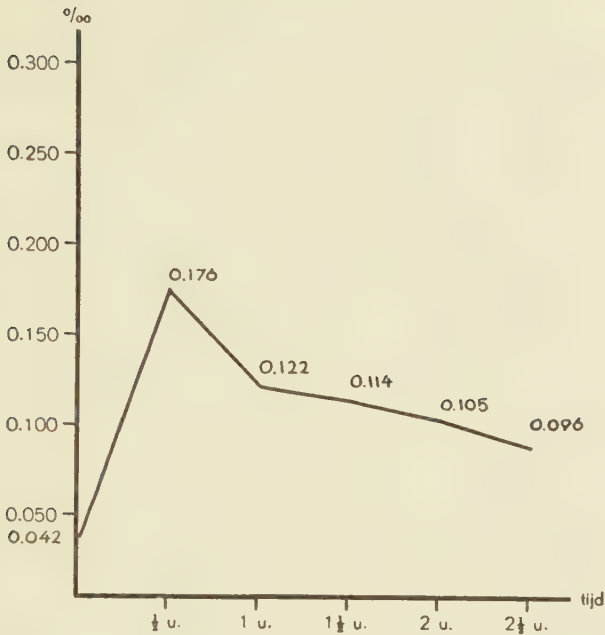
De circulatietijd bedraagt 13 sec.

Mej. H.



Mej. W.





Mej. B.

Deze curve werd gemaakt bij een patiente met hyperthyreoidie. Patiente maakte een recidief door, een half jaar na een strumectomie. Door langdurige conservatieve behandeling was het B. M. gedaald tot + 12%. Er was geen tachycardie, wel een pulsus celer.

FIESSINGER 6‰, totaal 2.52 gr.

Circulatietijd 11 sec.

Bij deze curve, die normaal van hoogte is, treedt het vlakke verloop veel duidelijker aan den dag.

Mej. A.

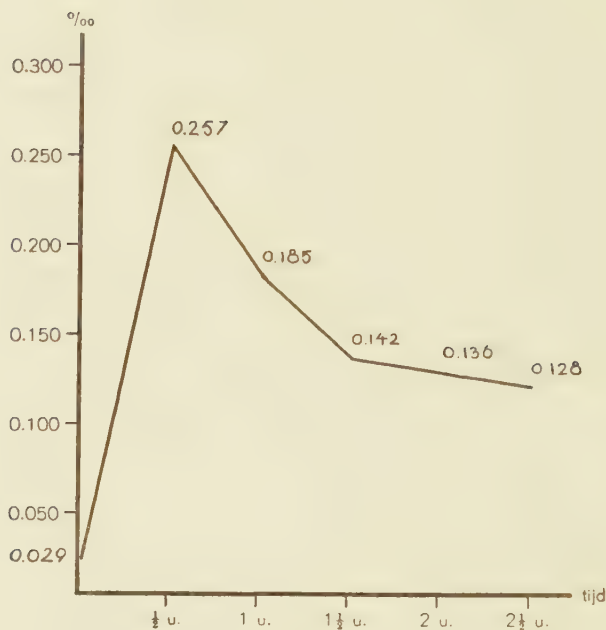
Patiente werd voor een strumectomie met jodium vóórbehandeld. Aan het eind van deze behandeling was het B. M. + 16%.

De pols was normaal, er was geen tachycardie.

Circulatietijd 15 sec.

Eén dag voor de operatie werd bovenstaande curve gemaakt. Het is het typische beeld zooals bij een glycogeenarme lever.

Er was geen gelegenheid meer een FIESSINGER of een glucose-tolerantie bepaling te doen.



Mej. v. D.

Bij deze patiente bestond een struma met voornamelijk mechanische klachten. Er bestond geen vaatsyndroom.

B. M. + 17%.

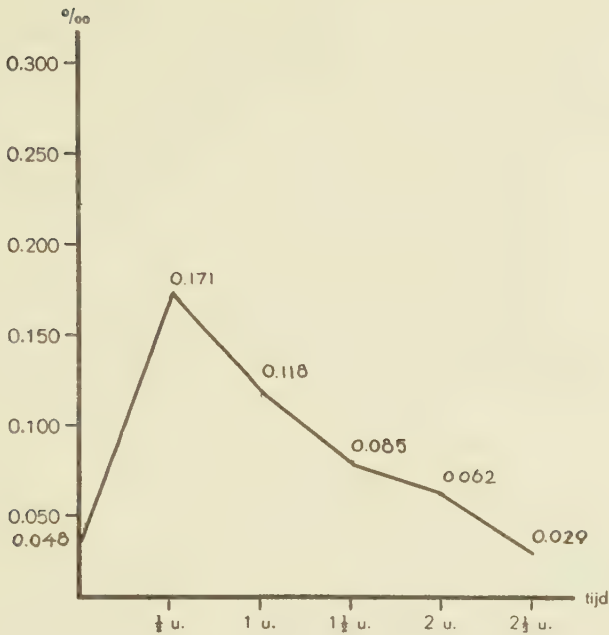
Circulatietijd 13 sec.

De curve, die hiernaast is afgebeeld, is geheel normaal.

Onze waarnemingen bij hyperthyreoidie laten zich aldus samenvatten:

Bij onbehandelde hyperthyreoidie en in die gevallen, waar ondanks behandeling nog een vaatsyndroom aanwezig is, is de circulatiesnelheid vergroot. In al deze gelijke gevallen is de alcoholcurve laag, de glyco-geenarme lever verraaft haar aanwezigheid echter door een te vlakke daling in vergelijking met den lagen top.

Bij die gevallen, waar geen vaatsyndroom meer aanwezig is, is de circulatietijd verhoogd. De alcoholcurve stijgt en er ontstaat een curve, die nu alleen nog maar afhangt van de glycogeenarmoede van de lever.



HOOFDSTUK VII: ALCOHOLTOLERANTIE BIJ KOORTS.

Bij zijn onderzoekingen over het alcoholgehalte van het bloed, was het WIDMARK opgevallen, dat een alcoholcurve door koorts verlaagd wordt.

De verklaring hiervan is volgens WIDMARK, dat bij hogere temperatuur de oplosbaarheid van alcohol in het organisme toeneemt.

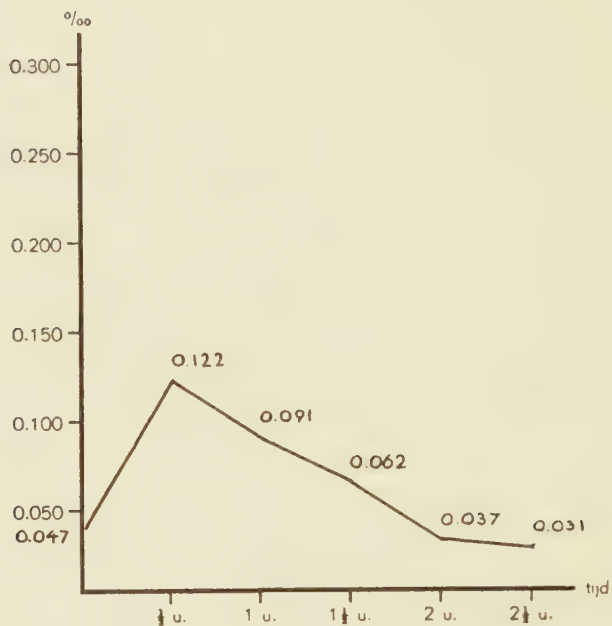
Wij hebben hierover ook enkele waarnemingen. Heer V. De eerste betreft een patient met dubbelzijdige longtuberculose. Er was een flinke fibrosis. Patient was dyspnoeisch en cyanotisch, hij had hoge koorts (tot 41°). Met het oog op deze fibrosis, meenden wij een hoge curve te kunnen verwachten. In plaats daarvan kregen wij het hieronder afgebeelde resultaat.

Destijds konden wij dit resultaat niet verklaren. Daar deze patient enkele weken na de opname succombeerde, bestond er geen gelegenheid het onderzoek hierover uit te breiden. Er zij hier op gewezen dat de daling minder vlak is dan van de curven bij hyperthyroidie.

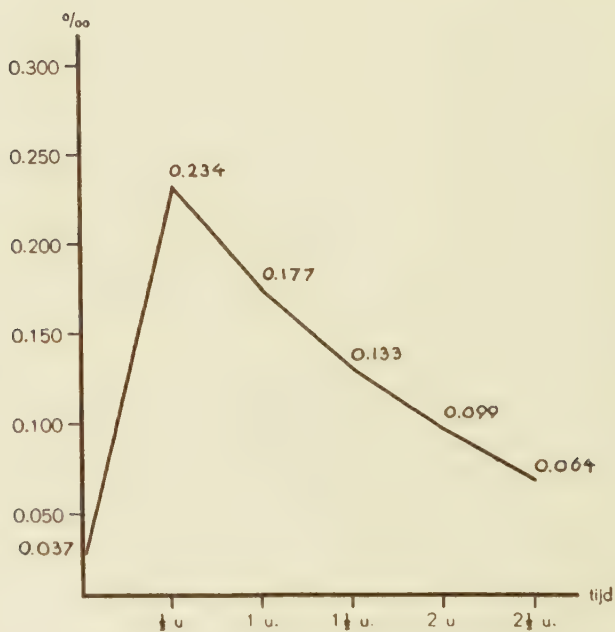
Mej. Bl.

Deze patiente had eveneens een dubblz. longtuberculose. De temperatuur was normaal. Patiente was gravida in de 5de maand.

Heer V.



Mej. Bl.



De toestand van deze patiente bleef vrijwel onveranderd tot aan den partus. Er was geen circulatietijd bepaald, wij nemen aan, dat deze vertraagd was. Na den partus verergerde haar toestand snel. De temperatuur steeg tot 41. Patiente was zóó ziek, dat wij geen uitvoerig onderzoek konden doen. Wij hebben haar circulatietijd bepaald. Deze bedroeg 10 sec. Wij gaven haar toen alcohol als voor een curve, maar bepaalden alleen den top. Deze was 0.137.

Deze waarnemingen stemmen dus met die van WIDMARK overeen. De invloed van koorts op de oplosbaarheid van alcohol in de weefsels willen wij niet ontkennen, wij meenen echter, dat de toename van de circulatiesnelheid, die evenzeer door de koorts wordt veroorzaakt, een zeer belangrijke rol speelt.

HOOFDSTUK VIII: ALCOHOLTOLERANTIE BIJ ADIPOSITAS.

In dit hoofdstuk wordt de derde conclusie besproken, waartoe DELL-AQUA op grond van zijn onderzoek kwam. Deze conclusie luidde, dat de alcoholcurve bij adipositas verhoogd is. Dit is van verschillende kanten bevestigd; ook wij vinden een dergelijk resultaat.

Het begrip adipositas is, wat den overgang naar het normale betreft, niet scherp begrensd. Toch zal er meestal geen verschil van opvatting bestaan of er bij een patient een meer dan middelmatige vetlaag bestaat.

Onze waarnemingen betreffen gevallen, waarbij het gewicht varieert van 90 tot 103 K.G. Hier volgen enkele resultaten van dit onderzoek:

Mej. D.

Het gewicht van deze patiente bedroeg 97.5 K.G. Er was een flinke vetlaag. Lengte 1 M. 76.

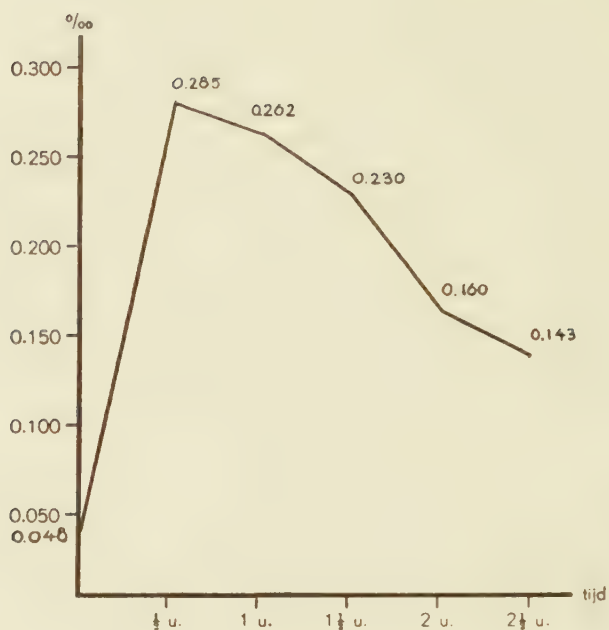
De alcoholcurve is te hoog, daalt snel, maar niet voldoende om het normale niveau te bereiken na $2\frac{1}{2}$ uur. Men kan hier echter niet van een vlakke curve spreken.

Mej. H.

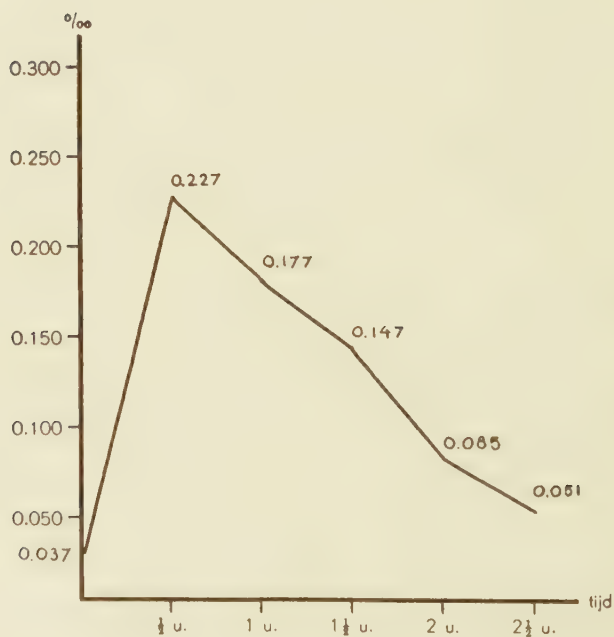
Het gewicht van deze patiente is 92 K.G. Er is een matige adipositas. Lengte is 1 M. 79.

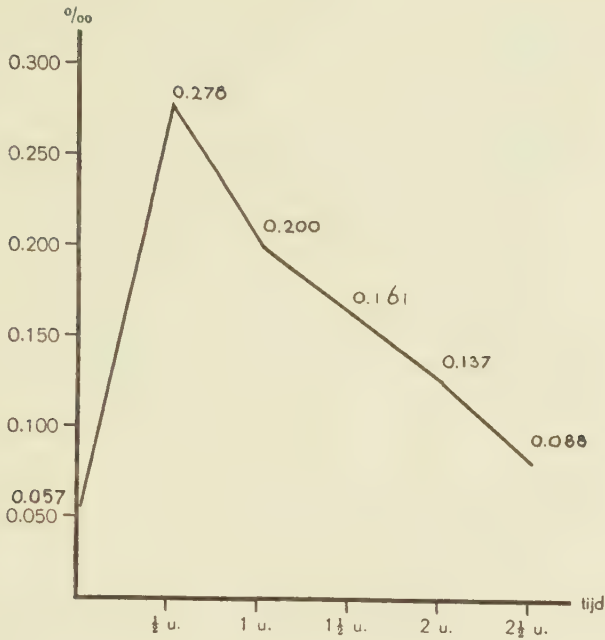
Deze curve heeft een te hoogen top, maar is na $2\frac{1}{2}$ uur tot het normale niveau gedaald.

Mej. D.



Mej. H.





Mej. G.

Er is een flinke adipositas. Het gewicht bedraagt 95 K.G. Lengte is 1 M. 71.

De top van de curve is verhoogd, maar bereikt ondanks de snelle daling niet het normale niveau.

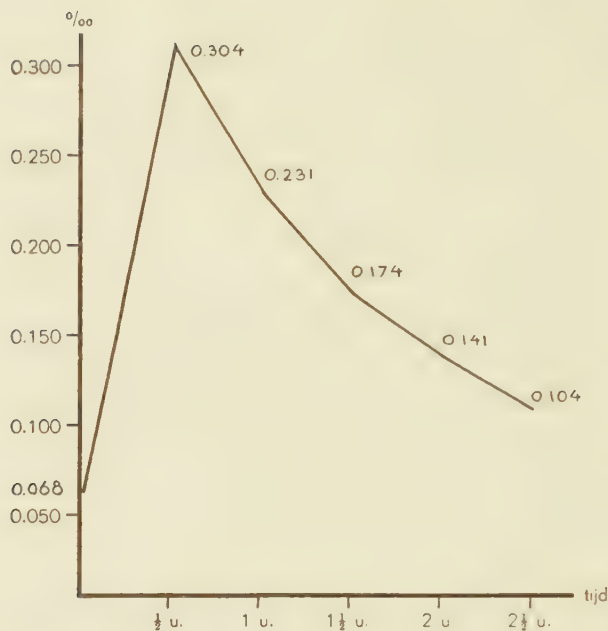
Mej. Gr.

Bij deze patiënte bestond een enorme adipositas. Het gewicht bedroeg 106 K.G. Lengte was 1 M. 75.

Deze curve heeft een zeer sterk verhoogden top en daalt niet tot een normale waarde na $2\frac{1}{2}$ uur.

Uit de hier beschreven waarnemingen kan men afleiden, dat de hoogte van de curve parallel loopt met de vetafzetting, hetgeen dus niet hetzelfde is als het gewicht. Van de sterk verhoogde curven zijn er een aantal, die wel sterk dalen, maar na $2\frac{1}{2}$ uur niet de normale waarde bereiken.

WIDMARK heeft aangetoond, dat de verbranding van den alcohol onafhankelijk is van de heerschende concentratie. De verbrandings-snelheid is in normale omstandigheden binnen zekere grenzen gelijk.



Uit ons onderzoek is gebleken, dat normale mensen een hoeveelheid alcohol van $\frac{1}{5}$ gram per Kilogram-lichaamsgewicht in $2\frac{1}{2}$ uur geheel verbranden. De curve daalt daarbij in $2\frac{1}{2}$ uur van 0.180‰ tot 0.030‰ .

Wij meenen, dat een normale curve in dien tijd zoo mogelijk 0.150‰ moet dalen. Wordt hieraan voldaan, maar wordt door den abnormaal hoogen top in $2\frac{1}{2}$ uur geen normaal niveau bereikt, dan mag dus desondanks de daling als normaal beschouwd worden.

De oorzaak van de verlaagde alcoholtolerantie bij adipositas is niet zonder meer duidelijk. Een leverbeschadiging is bij al deze mensen niet aan te nemen. Ook hebben wij den laatsten tijd bij tientallen dikke mensen den circulatietijd bepaald. Deze was zonder uitzondering normaal.

Een verklaring is wellicht te vinden in de onderzoekingen van CARPENTER. In de inleiding werd hierover reeds gesproken. Alcohol is in de verschillende weefsels niet in gelijke concentratie aanwezig. De verdeling berust op de oplosbaarheid in deze weefsels. Alcohol is in water veel gemakkelijker oplosbaar dan in vet. Dit is speciaal door CARPENTER bestudeerd. Bij kippen, die aan alcohol dampen waren blootgesteld, vond hij, dat het alcoholgehalte van het bloed 3 tot 5 maal zoo hoog was als dat van het vet.

Daar de oplosbaarheid van de alcohol bij menschen aan dezelfde regels is onderworpen, kan men dus ook hier zeggen, dat het vetweefsel naar verhouding weinig alcohol bevat.

Wordt een vetrijk organisme met alcohol belast, dan is er een groot gedeelte, dat weinig alcohol bevat. Het overblijvende deel moet dus de alcohol in des te grootere mate verwerken, en wordt dus overstroomd met alcohol.

In dergelijke gevallen zal dus een vetarme substantie, zooals het bloed veel alcohol bevatten.

Wij meenen, dat deze voorstelling in staat is de alcoholcurve bij adipositas te verklaren. De abnormale curve van deze menschen is dan slechts een uiting van de bijzondere alcoholverdeeling.

HOOFDSTUK IX:

STOORNISSEN IN DE ALCOHOLTOLERANTIE DOOR MEER DAN ÉÉN OORZAAK.

Tot slot van deze beschouwing over de alcoholtolerantie in de kliniek, volgen enkele curven, die door meerdere oorzaken abnormaal verlopen. Bij nauwkeurige interpretatie kan men dan soms het aandeel der verschillende factoren bepalen:

I. *Longtuberculose met koorts.*

Daar deze combinatie in hoofdstuk VII besproken is, willen wij volstaan met er op te wijzen, dat hier twee tegengestelde factoren op de alcoholtolerantie inwerken.

Bij onze waarnemingen is de invloed van de koorts overwegend. Men kan hieruit dus niet den invloed van de longtuberculose opmaken. Zou een lijder aan longtuberculose met koorts een normalen circulatietijd en een normale alcoholcurve hebben, dan mag men besluiten, dat fibrosis en koorts elkaars invloed juist opheffen.

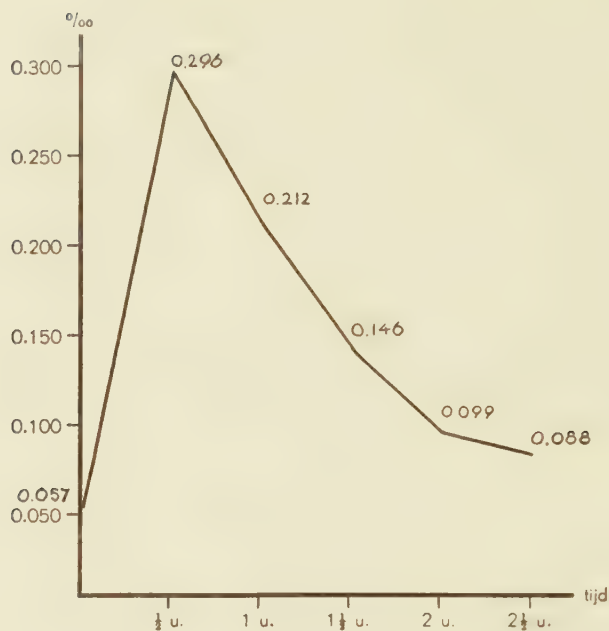
II. *Adipositas bij Longtuberculose.*

Dit is een veel voorkomende combinatie. Gelukkig hebben wij hier een betrouwbaar gegeven in den circulatietijd. Voorbeelden hiervan zijn de curven van Heer St. en Heer T.

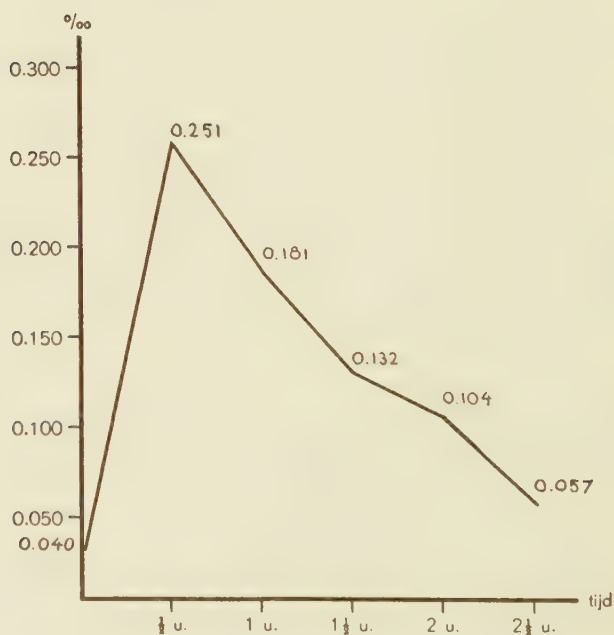
Dit zijn curven, gemaakt bij twee zéér dikke menschen met longtuberculose. Beiden werden met een pneumothorax behandeld. De circulatietijd is bij beiden normaal. Men moet dus besluiten, dat de afwijkende curven uitsluitend door de adipositas veroorzaakt worden.

Bij het volgend voorbeeld is de situatie anders.

Heer St.



Heer T.





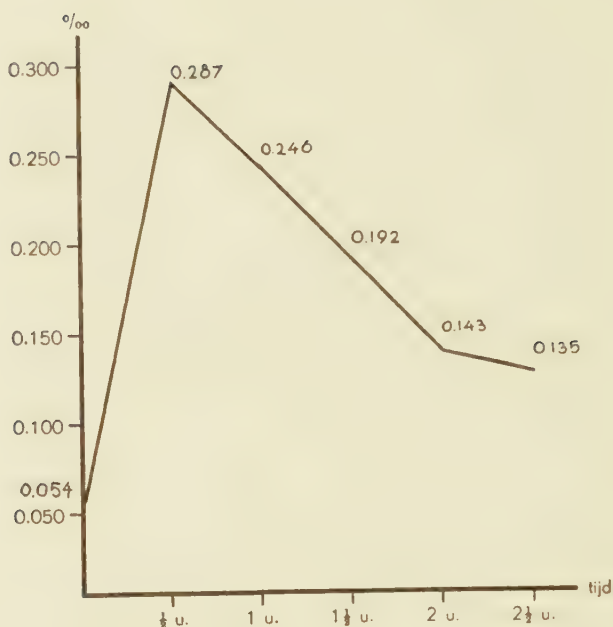
Heer R.

Deze curve werd reeds in hoofdstuk III beschreven. Wij merkten toen op dat er hier een licht vertraagde circulatietijd was (22 sec.) bij een patient met matige longcirrhose. De curve is desondanks hooger dan alle andere in dit hoofdstuk beschreven curven. Patient weegt 95 K.G. en heeft een zeer behoorlijke vetlaag. Hieruit blijkt wel, dat de combinatie van vetzucht en longtuberculose een verlaging van de alcoholtolerantie tengevolge heeft, die opgevat moet worden als de som van de verlagende factoren.

III. *Diabetes mellitus met hartafwijkingen.*

Hier heeft men ook weer te maken met twee factoren, die de alcoholtolerantie verlagen.

Als voorbeeld dient de curve van een patiente, die aan diabetes mellitus lijdt. Zij krijgt een dieet waarin 90 gr. koolhydraten. Dit dieet gebruikt patient al geruimen tijd. Bovendien bestaat er een myodegeneratio cordis. De circulatietijd bedraagt 21 sec. De curve ziet er als volgt uit:



Mej. St.

Deze curve vertoont het beeld van een zéér glycogeenarme lever, maar is slechts uitdrukking van een matige glycogeenarmoede van de lever, met daarnaast een beschadiging van de hartspeer. De invloed van dezen laatsten factor blijkt uit den verlengden circulatietijd.

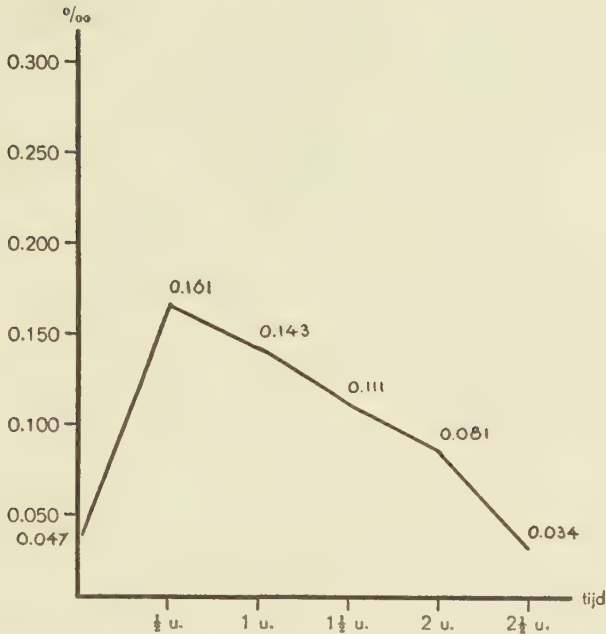
IV. *Leverbeschadiging bij koorts.*

De meest frequente combinatie in deze groep is die van cholelithiasis en koorts. Bij deze gevallen is het buitengewoon lastig een oordeel te vellen over de aanwezigheid van een leverbeschadiging. De circulatietijd biedt hier geen aanknoopingspunt. Immers deze is verkort bij koorts en onveranderd bij cholelithiasis en is dus bij gelijktijdig voorkomen van beide, slechts afhankelijk van de koorts.

Een voorbeeld van een curve bij een patient met deze combinatie volgt hier:

Mej. Gr.

De temperatuur was tijdens de bepaling 38.5. Patiente was icterisch.



Uit deze normale curve kan men besluiten, dat de invloed van koorts, die van de leverbeschadiging ongeveer opheft. Hiermede is tevens het bestaan van die leverbeschadiging aangetoond. Niet altijd is men echter zoo gelukkig. Dit geldt speciaal voor de curven, die verlaagd zijn onder invloed van koorts.

Wij stellen ons voor, dat het mogelijk zal blijken voor een bepaalde temperatuur of voor een bepaalde circulatieversnelling, standaard-curven te maken. Zoodoende zal het in de toekomst wellicht gelukken, afwijkingen van deze curven door leverbeschadiging vast te stellen.

Het is duidelijk, dat men op deze wijze vele combinaties kan ontmoeten van storenden invloed op de alcoholtolerantie. In dit hoofdstuk hebben wij willen aantonen, dat het nu reeds mogelijk is, een aantal van dergelijke curven te ontleiden en dat uitbreiding van het onderzoek kan leiden tot vormen van een oordeel in vrijwel alle omstandigheden.

LITERATUUR VAN HET EERSTE HOOFDSTUK.

- ABELIN. Biochem. Z. 228, 165, 1930.
 ABELIN. Biochem. Z. 242, 385, 1931.
 ALTHAUSEN en WEVER. J. Clin. Invest. 16, 257, 1937.
 BICKEL. Biologische Wirkungen des Alkohols auf den Stoffwechsel.
 BOOTHBY en RYNEARSON. Arch. Int. Med. 55, 547, 1935.
 CANTAROW. Arch. Int. Med. 56, 521, 1935.

- CARPENTER. Journ. of Pharm. and Exp. Therapeutics. 37, 217, 1929.
- CRILE. Diagnosis and Treatment of Diseases of the Thyreoid Gland.
- DELL'ACQUA. Klin. Wochenschr. 8, 330, 1932.
- ELBEL. Die wissenschaftliche Grundlagen der Beurteilung von Blutalkohol Befunden.
- EPPINGER. Die Leberkrankheiten. 1937.
- FALTITSCHKE. Z. Klin. Med. 128, 480, 1935.
- FIESSINGER en THIBAUT. Bull. Soc. Med. Hop. Paris. 16 Nov. 1931.
- FISHBERG. Heartfailure 1937.
- FISHBERG, HITZIG en KING. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 30, 651, 1933.
- HITZIG, KING en FISHBERG. Arch. Int. Med. 55, 112, 1935.
- KANITZ. Arch. f. Exper. Path. 183, 380, 1936.
- LANG en SCHLICK. Z. Exp. Med. 99, 81, 1936.
- LICHTMAN. Arch. Int. Med. 50, 721, 1932.
- MANN en BOLLMAN. Arch. of Pathol. I, 681, 1926.
- MEYLER. Acta Med. Skand. Vol. XCIII, fasc. I-II, 1937.
- REYNOLDS. J. of Pharm. 54, 236, 1936.
- ROBB en WEISS. Am. Heart Journal 8, 650, 1937.
- SCHLICHTING. Z. Exp. Med. 97, 60, 1935.
- SIEGMUND en FLOHR. Klin. Wochenschrift. 49, 1718, 1937.
- SIMMONDS en BRANDES. Arch. of Path. 9, 445, 1930.
- TARR, OPPENHEIMER en JAGER. Am. Heart J. 8, 766, 1933.
- WELLER. Arch. Int. Med. 50, 722, 1932.
- WIDMARK. Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung.
- WIDMARK. Bioch. Z. 282, 79, 1935.
- WINTERNITZ, DEUTSCH en BRUELL. Med. Klin. 27, 986, 1931.
- YOUNG en WARFIELD. Arch. Int. Med. 37, I, 1926.

TWEEDE GEDEELTE.

RESULTATEN VAN HET EXPERIMENTEEL ONDERZOEK.

HOOFDSTUK I: THEORETISCHE INLEIDING.

In een der voorafgaande hoofdstukken werd meegedeeld, dat de door ons onderzochte personen met leverafwijkingen steeds een abnormale alcoholtolerantie hadden. Deze waarneming was aanleiding om te trachten bij dieren de lever te beschadigen en te zien wat de invloed hiervan was op de alcoholtolerantie.

Over experimenteele leverbeschadiging bestaat een groote litteratuur. In 1934 gaf MOON een samenvatting van de verschillende onderzoekingen op dit gebied. De meeste experimenten hadden ten doel levercirrhosis te verwekken, een resultaat, dat na drie tot zes maanden verkregen werd. De verschillende agentia, die met meer of minder succes gebruikt zijn, worden door MOON in vier groepen verdeeld:

- I. anorganische
- II. organische
- III. serologische
- IV. infectieuze.

Goede resultaten werden vooral bereikt met phosphor (MALLORY), arsenicum (ROLLESTON), colloidaal kwarts (GYE en PURDY) en mangaanchloride (FINDLEY). Ook de experimenten met tetrachloorkoolstof (GARDNER; MANN) verdienen vermelding.

Onze keus viel op mangaanchloride. Uit de beschrijving van deze proeven bleek namelijk, dat er eerst een acute leverbeschadiging bestond, die na enkele weken tot maanden geleidelijk in een typische levercirrhose overging. Ons doel nu was, deze veranderingen in de lever aan de hand van alcoholtolerantiebepalingen te vervolgen.

Als proefdieren gebruikten wij konijnen. Men mag echter niet zonder meer de kritiek voorbijgaan, die op het gebruik van deze dieren is geleverd. Men heeft nl. opgemerkt, dat konijnen soms „spontaan” verschijnselen van levercirrhosis vertoonen. Dat ontnemt volgens sommige onderzoekers alle waarden aan cirrhosisexperimenten bij konijnen. Velen halen ook het feit aan, dat langdurige alcoholtoediening in het dierexperiment uitsluitend bij konijnen levercirrhosis

heeft kunnen verwekken. OPHÜLES vond bij 50 konijnen uit verschillende streken slechts 6 dieren met een normale lever. De meeste levers vertoonden teekenen van cirrhosis hepatis. Volgens SMETANA veroorzaakt een parasiet, van het geslacht Eimeria, bij konijnen een algemeene infectie, coccidiosis genaamd. Deze coccidiosis geeft in de lever afwijkingen, die gelijken op een chronische hepatitis of op een cirrhosis hepatis.

Hiertegenover staat de opvatting van GYE en PURDY, die meenen, dat de coccidiosis lang niet overal voorkomt en bovendien beschrijven, dat de coccidiosis microscopisch duidelijk afgegrensd en te herkennen is van de laesies door vergiften veroorzaakt.

Ook in Nederland komt coccidiosis hepatis veel voor. (IHLE, DE BLIECK, NIESCHULZ: persoonlijke mededeeling). Volgens de laatste onderzoekingen op dit gebied worden door de coccidien echter geen echte levercirrhose veroorzaakt. MINNIG schrijft o.a.:

„Die leberkokzidiose des Kaninchens, hervorgerufen durch eine Infektion mit Eimeria stiedae, stellt also eine chronische katarrhalische Cholangitis mit Dilatation der befallenen Gallengangsabschnitten dar, bei der es zu typischen Epithelreaktionen in Gestalt von Hyperplasien und papilliformen Wucherungen und zu einer Hepatitis interstitialis kommt, die auftretenden sekundären Gallengängen nehmen ihren Ursprung von primären Gallengängen und stehen mit diesen in Verbindung.”

„Es musz daher in diesem Zusammenhang der Ausdruck „Cirrhose“ fallen gelassen werden, da einen solche histogenetisch ganz anderer Natur ist.”

De leverafwijkingen, die door toediening van mangaanchloride ontstaan, vormen een geheel ander beeld. In 1924 publiceerde FINDLEY de resultaten van dit onderzoek. Hij spoot een oplossing van mangaanchloride subcutaan bij konijnen in. Het bleek hem, dat I injectie van 10—60 mgr. mangaanchloride in 1 tot 2 dagen den dood tengevolge had. De lever vertoonde een sterke necrose. Bovendien waren er afwijkingen in de nieren. Gaf hij konijnen gedurende langen tijd 3 tot 5 mgr. mangaanchloride per dag, dan ontstond er een cirrhosis hepatis van het biliaire type.

Deze experimenten zijn in 1928 door HURST en HURST overgedaan. Zij werkten met konijnen en cavia's. Het bleek hun, dat konijnen met relatief geringere dosis véél sterkere afwijkingen vertoonden dan cavia's. Zij verdeelden hun onderzoek in acute en chronische vergiftiging. De resultaten zijn als volgt:

A. *Acute vergiftiging.*

De konijnen kregen in 10 dagen 10 injecties. Iedere injectie bevatte 10 mgr. mangaanchloride per K.G. lichaamsgewicht. Dit beteekent voor een konijn van bijv. 6 pond een totaal hoeveelheid van 300 mgr. mangaanchloride. De volgende leverafwijkingen worden waargenomen:

1. necrose van de levercellen
2. collagene fibrillen
3. proliferatie van de galbuizen in het portasysteem
4. afzetting van een oranje-bruin pigment.

B. *Chronische vergiftiging.*

In onverminderde doseering werden de injecties voortgezet. In 73 tot 154 dagen kregen de konijnen resp. 800—1300 mgr. per K.G. lichaamsgewicht. Het onderzoek van de levers geeft:

1. bindweefsel woekering
2. galbuisproliferatie.
3. sterker wisseling in de grootte van de levercellen
4. duidelijke vervetting
5. necrose.

HURST en HURST spreken hier van een duidelijke cirrhosis hepatis.

Indien men deze experimenten vergelijkt met die van FINDLEY dan blijkt, dat de resultaten goed overeenstemmen, alleen de doseering van HURST en HURST is 5 tot 10 keer zoo groot als die van FINDLEY. Het vermoeden ligt dan ook voor de hand, dat er bij verschillende konijnensoorten ook een verschillende gevoeligheid voor mangaanchloride bestaat.

EXPERIMENTEN MET MANGAANCHLORIDE.

HOOFDSTUK II.

Alvorens met het eigenlijke experiment begonnen kon worden, werden er eerst een aantal alcoholtolerantiebepalingen gedaan bij normale konijnen.

Uit de onderzoekingen van OLOW e.a. is gebleken, dat de verbrandingssnelheid van alcohol bij konijnen grooter is dan bij menschen, maar overigens laat de alcoholcurve zich geheel vergelijken met die bij menschen. Voor de in dit hoofdstuk beschreven proeven werden een twintigtal konijnen gebruikt. Gemakshalve namen wij slechts

dieren, die ± 5 pond wogen. Experimenteel bleek het, dat bij dergelijke konijnen 1 gram alcohol een curve geeft, die wat top en verloop betreft, ongeveer overeenkomt met de curven bij normale menschen. Het voordeel van deze werkwijze is, dat eventueele afwijkingen zich gemakkelijk met de klinische waarnemingen laten vergelijken. Al onze resultaten zijn dus verkregen bij konijnen van ± 5 pond, die voor de tolerantiebepaling 1 gr. alcohol 96% kregen. Deze alcohol werd met 20 cc water vermengd, de konijnen kregen dit mengsel met de maagslang. Het bloed werd uit een ader van den oorrand verkregen. Overigens was de techniek gelijk aan die van de vorige hoofdstukken.

De mangaanchloride werd subcutaan ingespoten, volgens voorschriften van HURST en HURST. De konijnen kregen om den dag 10 mgr. mangaanchloride per K.G. lichaamsgewicht. Hier volgen de resultaten van het onderzoek: er werden 22 konijnen gebruikt, waarvan 4 de injecties 7 maanden verdroegen. Bij alle dieren werd histologisch onderzoek van de lever verricht. Steeds werd een alcoholcurve gemaakt vóór het begin der injecties.

Konijn 1: kreeg injecties gedurende 3 weken. Een alcoholcurve na 12 dagen gemaakt, had een lichte verhooging van den top, overigens verliep de curve normaal. Enkele dagen daarna werd het dier traag, at niet meer en was een week later dood. Bij microscopisch onderzoek werden afwijkingen in het periportale weefsel gevonden, bestaande uit een toename van bindweefsel en een lymphocytair infiltraat. Er was geen beschadiging van het leverparenchym, ook de galgangen waren intact. De diagnose luidde: hepatitis interstitialis.

Konijn 2: Injecties gedurende 35 dagen. Alcoholcurven werden gemaakt na 13 en 27 dagen. Deze curven waren geheel gelijk, hadden een wat verhoogden top, vergeleken met de oorspronkelijke curve, overigens was er een normaal verloop. Microscopisch onderzoek van de lever: hepatitis interstitialis.

Konijn 3: Injecties gedurende 8 dagen. Er werd geen curve gemaakt. Onderzoek van de lever: hepatitis interstitialis.

Konijn 4: Injecties gedurende 16 dagen. Alcoholcurve na 10 dagen, de top was duidelijk verhoogd. Microscopisch leveronderzoek: hepatitis interstitialis. Hier en daar enkele necrotische plekkjes in het parenchym.

Konijn 5: na 3 injecties dood. Geen alcoholcurve. Leveronderzoek hepatitis interstitialis. Geen afwijkingen in het parenchym

Konijn 6: Injecties gedurende 5 maanden. De curven werden na 6,

21, 45 en 112 dagen gemaakt. Allen waren iets verhoogd vergeleken met de oorspronkelijke curve. Deze verhooging nam niet toe met den duur van het experiment. Histologisch onderzoek: hepatitis interstitialis. Geen afwijkingen in het leverparenchym. Het beeld onderscheidt zich in niets van de hepatitis, die in de eerste 14 dagen optreedt.

Konijn 7: Injecties gedurende 7 maanden. Alcoholcurven na 16, 28, 78 en 160 dagen. Er was een matige verhooging van den top in alle curven. Na 7 maanden werden de injecties gestaakt. Eén maand later vertoonde de alcoholcurve een daling van den top onder het oorspronkelijke niveau. Histologisch onderzoek: geen afwijkingen in de lever.

Konijn 8: Injecties gedurende 12 dagen. Geen curven. Histologisch leveronderzoek: hepatitis interstitialis.

Konijn 9: Dit konijn kreeg 6 dagen injecties. De alcoholcurve was verhoogd. De injecties werden gestaakt, na 14 dagen was de curve weer normaal. Bij het hierna ingestelde onderzoek van de lever werden geen afwijkingen gevonden.

Konijn 10: 6 dagen injecties. De alcoholcurve was toen verhoogd, na 14 dagen onderbreking van de injecties was de curve weer normaal. Weer werden 6 dagen injecties gegeven en hierna ontstond wederom een stijging van de curve. Histologisch bestond er nu een interstitieele hepatitis.

Konijn 11: 8 dagen injecties, geen curven. Histologisch onderzoek: hepatitis interstitialis,

Konijn 12: 68 dagen injecties. Curven na 7, 18, 36 en 51 dagen. De top is matig verhoogd en de verhooging is dit keer wél toegenomen gedurende het experiment. Histologisch onderzoek: hepatitis interstitialis.

Konijn 13: Gedurende 6 maanden injecties. In deze tijd werden 4 curven gemaakt, die allen een verhoogde top hadden. Eén maand na de laatste injectie was de curve lager dan de oorspronkelijke geworden. Dit laatste moet wel hieraan worden toegeschreven dat het gewicht aan het eind van dit experiment duidelijk was toegenomen. Histologisch was de lever geheel normaal.

Konijn 14: 18 en 21 kregen na enkele dagen groote necrotische plekken op de plaats van de injectie. Er ontstonden etterende wonden. De injecties werden gestaakt, desondanks stierven de dieren korten tijd later. Er werd bij deze konijnen geen histologisch onderzoek verricht.

Er zij hier op gewezen, dat op de plaats waar de mangaanchloride geïnjecteerd werd, vrij regelmatig infiltraten ontstonden, die geleidelijk geresorbeerd werden. Necrose werd slechts 3 keer gezien, maar had in alle gevallen de dood tengevolge.

Konijn 15: Gedurende 37 dagen injecties. Curven na 7 en 28 dagen. Beiden waren matig verhoogd. Histologisch onderzoek van de lever: hepatitis interstitialis. Echter werden er hier enkele necrotische plekken in het parenchym gevonden.

Konijn 16: Injecties gedurende 23 dagen. Curve na 18 dagen. De curve was flink verhoogd. Het konijn was echter veel sterker vermagerd dan de andere dieren, zoodat de verhooging gedeeltelijk aan de relatief grootere hoeveelheid alcohol te wijten is. De lever vertoonde bij histologisch onderzoek: hepatitis interstitialis.

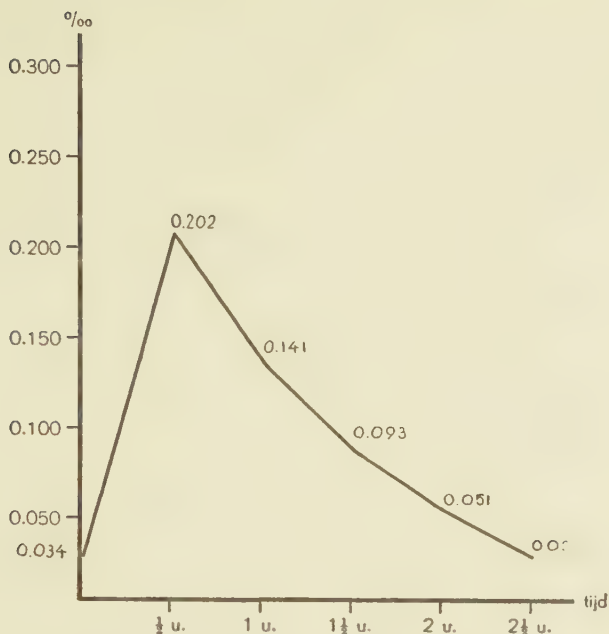
Konijn 17: Gedurende 3 dagen injecties. Geen curven, histologisch onderzoek van de lever: hepatitis interstitialis.

Konijn 19: Gedurende 6 maanden injecties. Curven na 12, 27, 68 en 164 dagen. Er is een matige verhooging, die voor alle curven vrijwel gelijk is. Histologisch onderzoek van de lever: hepatitis interstitialis.

Konijn 20: Gedurende 4 maanden injecties. Curven na 6, 28 en 83 dagen. Matige verhooging van de curven. 6 weken na de laatste injectie was de curve weer als vóór de toediening van de mangaanchloride. Bij histologisch onderzoek werden geen afwijkingen in de lever gevonden.

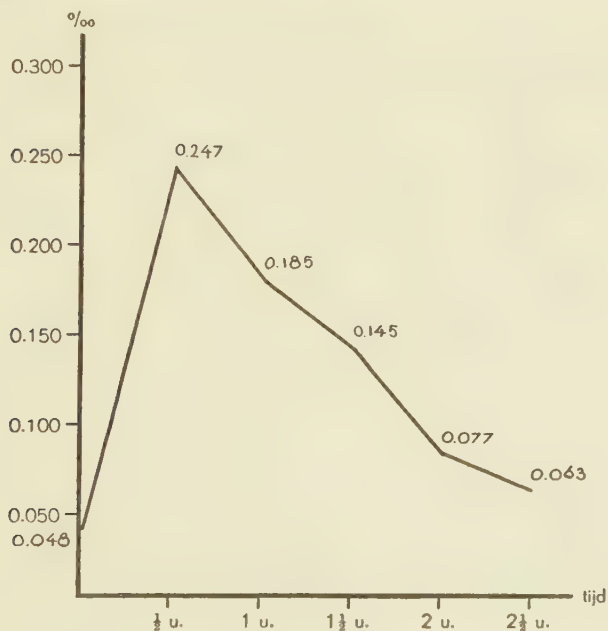
Konijn 22: Injecties gedurende 8 weken. Curven na 16 en 41 dagen. Geringe verhooging van den top. Bij histologisch onderzoek: hepatitis interstitialis.

Hier volgen enkele curven, die het verloop demonstreeren.

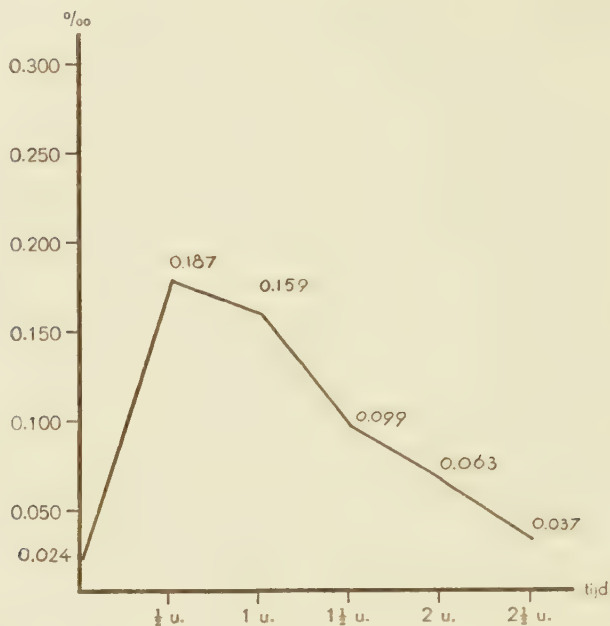


Curve konijn 1, voor het begin der injecties.

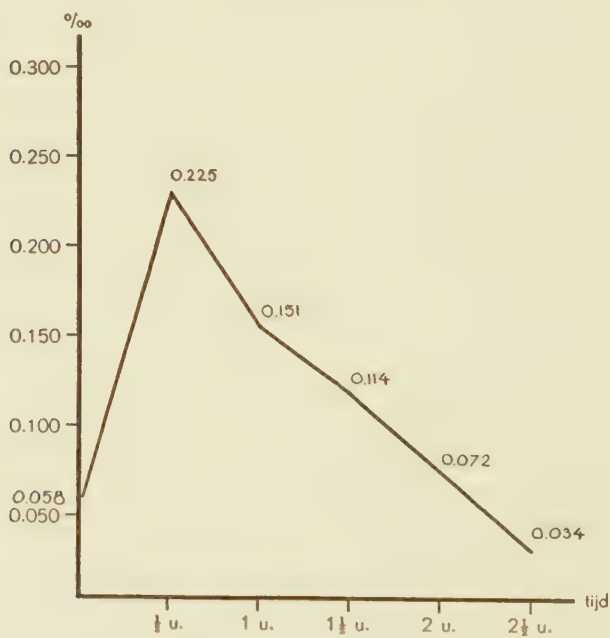
Na 12 dagen mangaanchloride zag deze curve er als volgt uit:



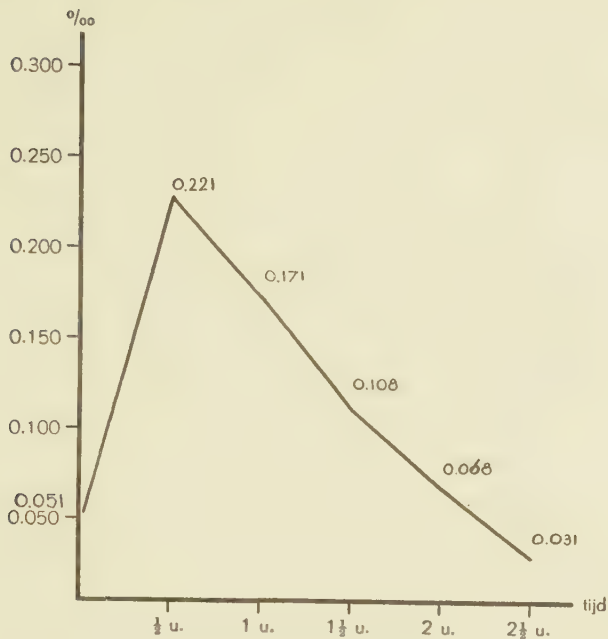
De curve ligt hoger dan de vorige, maar vertoont overigens geen bijzonderheden.



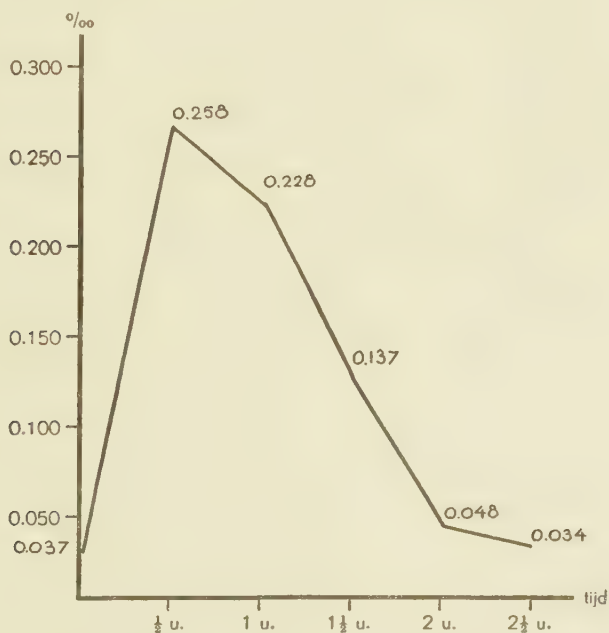
Curve konijn 7, voor de mangaanbehandeling.



Curve konijn 7, na 16 dagen mangaanchloride.

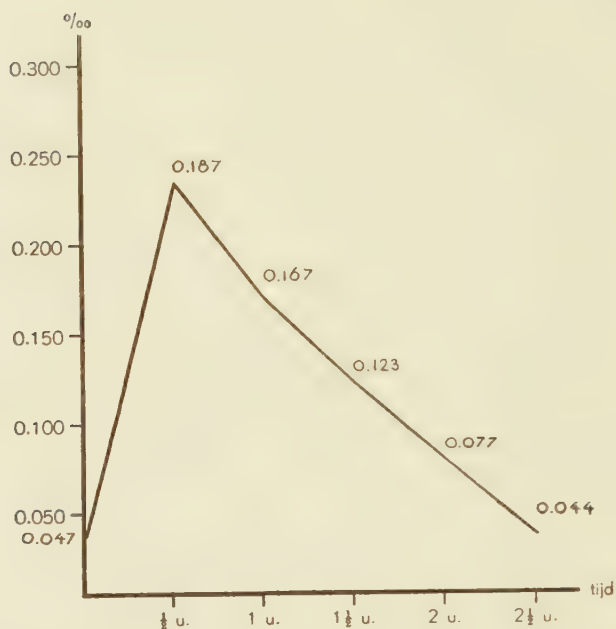


Curve konijn 12, vóór de mangaanbehandeling.

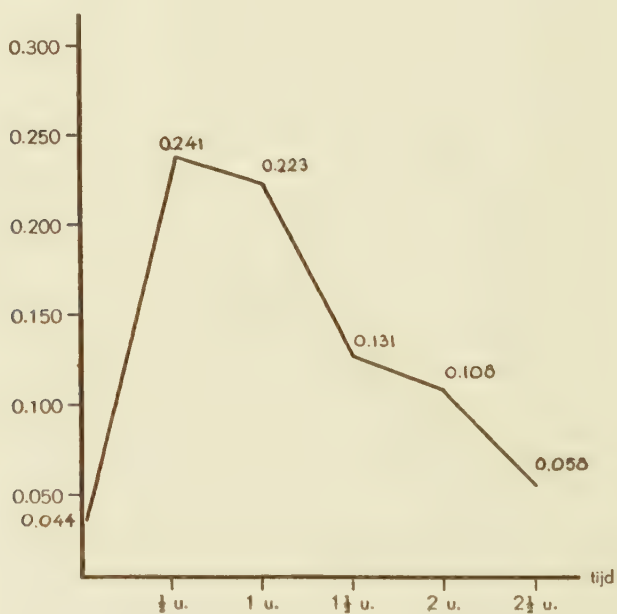


Curve konijn 12, na 36 dagen mangaanchloride.

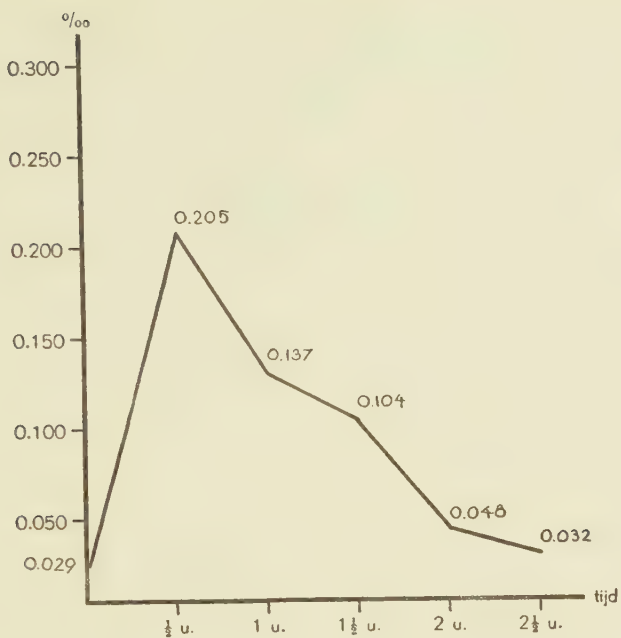
Hierna volgen enkele curven, die eerst na eenige maanden mangaanbehandeling gemaakt werden.



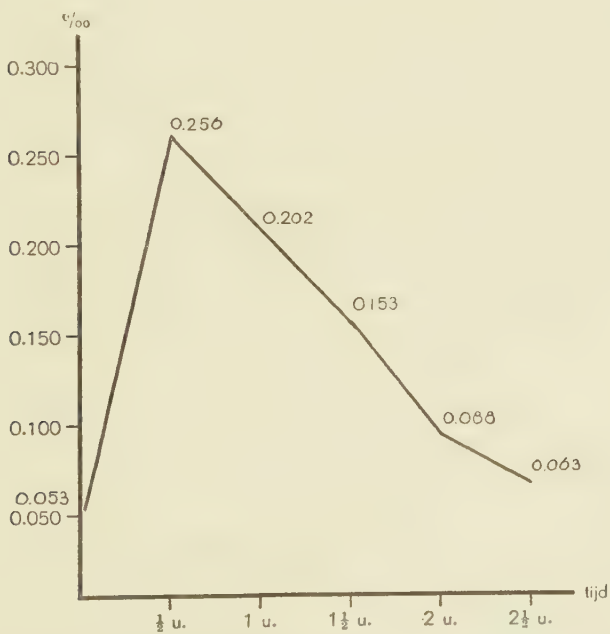
Curve konijn 6.



Curve konijn 6, na ± 7 maanden mangaanchloride.



Curve konijn 19.



Curve konijn 19; na $5\frac{1}{2}$ maand mangaanchloridebehandeling.

De resultaten van het onderzoek laten zich aldus samenvatten:

Onder invloed van de mangaanchloride is in de lever der konijnen een hepatitis interstitialis ontstaan. Deze hepatitis vertoont geen enkele overeenkomst met de cirrhosis hepatis, die HURST en HURST hebben verkregen.

Wel is gebleken, dat parallel met deze leverbeschadiging een matig verhoogde alcoholcurve voorkwam. Uit het feit, dat, na het staken der injecties, de alcoholcurve daalde en er bij het histologisch onderzoek een normale lever bleek te bestaan, volgt, dat de hepatitis interstitialis door de mangaanchloride wordt opgewekt en onderhouden. Staking der injecties heeft genezing der hepatitis tengevolge.

Volgens NIESCHULZ en TEN THYE is de hepatitis interstitialis van de hier beschreven proeven, waarschijnlijk geen coccidiosis hepatis, maar een „spontane” hepatitis interstitialis, die bij konijnen vaak voorkomt.

De resultaten van ons onderzoek wettigen de conclusie, dat het ontstaan van deze hepatitis door de mangaanchloride in de hand gewerkt is.

HOOFDSTUK III: EXPERIMENTEN MET PHOSPHOR.

In 1933 beschreef MALLORY zijn ervaringen met gele phosphor om bij konijnen levercirrhose op te wekken. In enkele maanden slaagde hij er in om bij konijnen een beeld te verkrijgen, dat geheel overeenkwam met de Laennecsche cirrhose. MALLORY vond deze gelijkenis zoo frappant, dat hij veronderstelde, dat de alcohol slechts door verontreiniging met phosphor bij menschen levercirrhose zou geven.

De door MALLORY gebruikte techniek was als volgt: Men maakt een oplossing van 0.2% gele phosphor in zoete amandelolie. Van deze oplossing krijgen de konijnen iederen dag 1 mgr. phosphor (= 0.5 cc oplossing) per kilogram-lichaamsgewicht per os.

Daar acute phosphorvergiftiging tot vette degeneratie van de lever leidt, hebben wij getracht zoowel acute als chronische afwijkingen op te wekken en hebben daartoe de bovengenoemde techniek iets veranderd.

Hier volgt een overzicht van de resultaten van dit onderzoek.

I. *Acute beschadiging van de lever.*

9 konijnen kregen van de 0.2% phosphoroplossing 2 keer per week 5 cc. Alle konijnen gingen in 8—20 dagen dood. Voor en tijdens de

phosphortoediening werden alcoholcurven gemaakt. Tevens werden er balastingsproeven met galactoseuitscheiding gedaan. De konijnen kregen 3 gram galactose in 100 cc water opgelost. Daarna werd bij deze (manlijke) konijnen een katheter ingebracht. Er werd urine opgevangen zóólang totdat monsters hiervan niet meer reduceerden. Tevens stelde deze proef ons in staat den invloed van de leverbeschadiging op de waterhuishouding na te gaan, door de urine te meten, die in 4 uur werd uitgescheiden. De resultaten waren als volgt:

Konijn 1: Voor de phosphortoediening bedroeg de galactoseuitscheiding in de urine 0.320 gram. 3 dagen na de eerste dosis phosphor was dit gestegen tot 0.410, 3 dagen na de tweede dosis tot 0.520 gr. De alcoholcurve was toen sterk verhoogd. Het konijn stierf twee dagen later. Bij histologisch onderzoek van de lever werd gevonden:

1. gelijkmatige vervetting in alle levercellen,
2. hier en daar necrose,
3. tusschen de cellen toename van de Kupfersche cellen,
4. af en toe een kleine ophooping van leucocyten,
5. geringe bindweefseltoename in de espaces portes.

Het geheel leek op het beeld van de acute gele leveratrofie.

Konijn 2: Voor de phosphortoediening galactoseuitscheiding 0.280 gram in 60 cc urine, 18 dagen later: 0.330 gr. in 90 cc urine. Na 9 dagen was de alcoholcurve sterk gestegen. Histologisch onderzoek: gelijk aan het vorige. Er zijn hier en daar echter bloedingen in het parenchym en een overvulling van de venulae centrales.

Konijn 3: Galactoseuitscheiding: slechts een spoor in 60 cc urine, na 8 dagen 0.270 gr. in 70 cc urine, na 12 dagen 0.340 gr. in 92 cc urine. De alcoholtolerantie was toen sterk gedaald. Na 16 dagen: histologisch onderzoek van de lever; acute gele leveratrofie.

Konijn 4: Galactoseuitscheiding: 0.410 gr. in 73 cc urine, na 9 dagen 0.720 gr. in 70 cc urine, na 18 dagen 0.740 gr. in 82 cc urine. Alcoholcurve na 18 dagen: er is een duidelijke stijging van den top der curven. Het verdere verloop is normaal. Histologisch onderzoek: acute gele atrofie.

Konijn 5: 3 dagen na de eerste phosphortoediening ging het dier dood. Er bestond in de lever duidelijke vervetting, echter geen bindweefseltoename.

Konijn 6: Galactoseuitscheiding: 0.370 gr. in 53 cc urine. Na 11 dagen 0.580 gr. in 104 cc urine. Alcoholcurve na 14 dagen: duidelijke

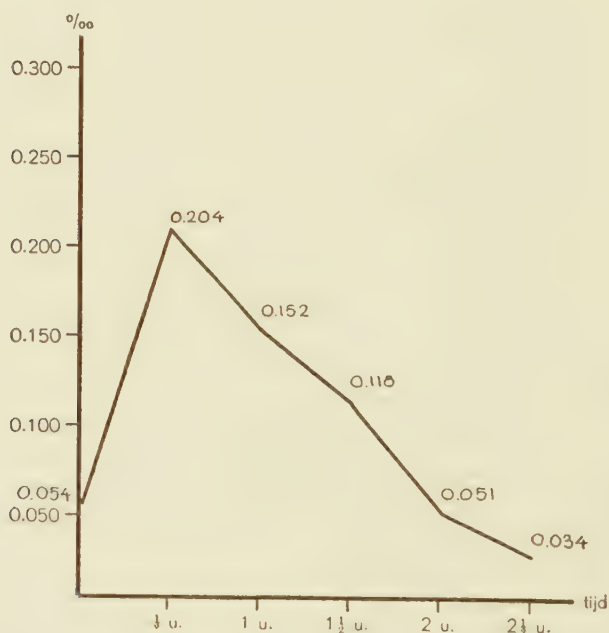
stijging. Histologisch lever onderzoek: acute gele atrophie.

Konijn 7: Galactoseuitscheiding 0.190 gr. in 66 cc urine, na 7 dagen 0.310 gr. in 83 cc urine. De alcoholcurve na 6, 11 en 17 dagen vertoont een regelmatige stijging van den top. Histologisch onderzoek na 20 dagen: sterke vervetting, bloedingen, sterke overvulling van de vaten. Er is een duidelijker bindweefsel toename dan in de andere praeparaten.

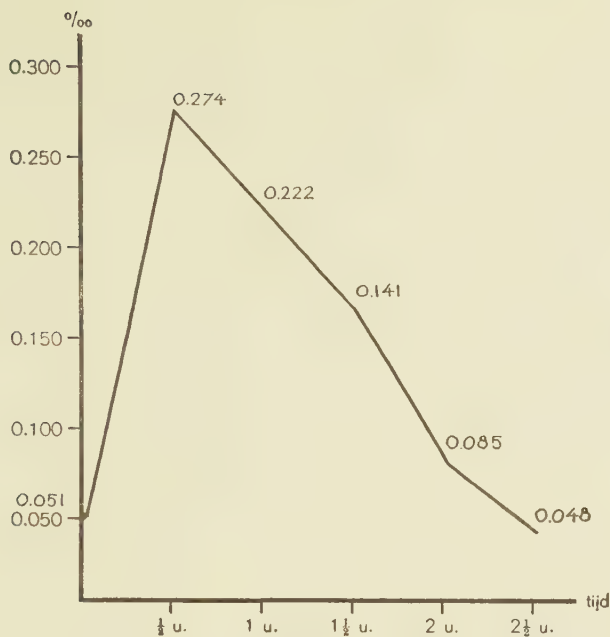
Konijn 8: Galactoseuitscheiding 0.210 gr. in 74 cc urine. Na 13 dagen 0.350 gr. in 96 cc urine. De alcoholcurve na 11 dagen is duidelijk gestegen. Histologisch onderzoek: acute gele leveratrophie.

Konijn 9: Galactoseuitscheiding 0.330 gr. in 71 cc urine, na 14 dagen 0.460 gr. in 98 cc urine. Alcoholcurve na 13 dagen: duidelijke stijging van de top. Histologisch onderzoek: gelijk aan de vorigen.

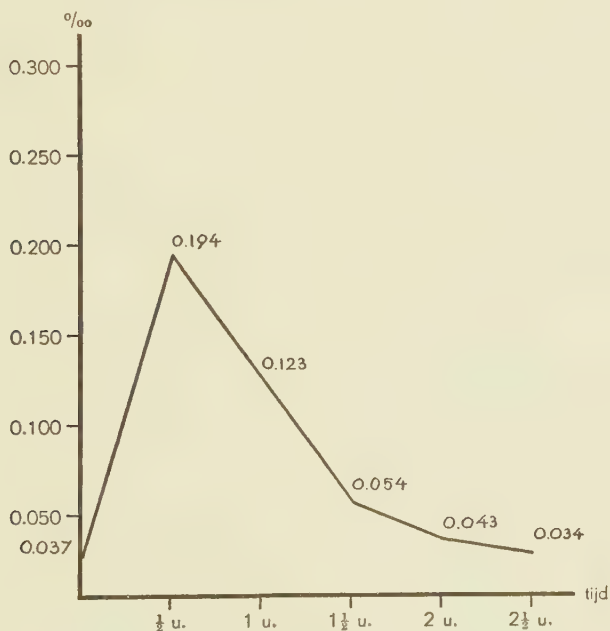
De alcoholcurven vertoonden dus een duidelijke stijging, die veel sterker was dan bij de experimenten met mangaanchloride. Hier volgen enkele voorbeelden.



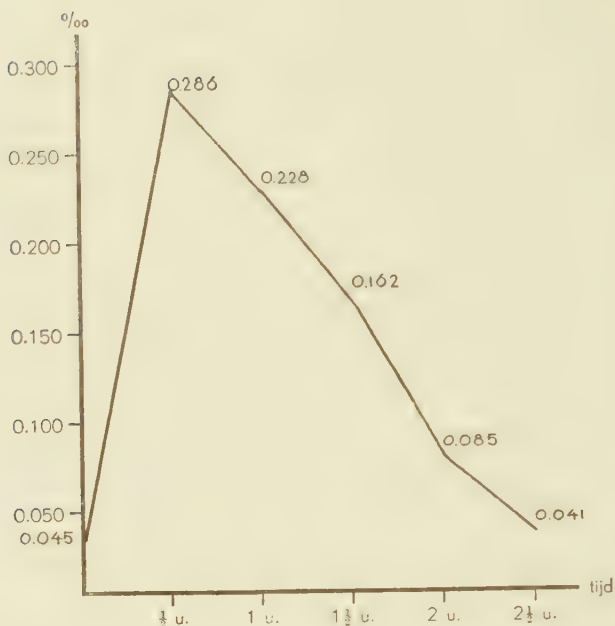
Curve konijn 1, vóór toediening van de phosphor.
Galactoseuitscheiding 0.320 gr.



Curve konijn 1, 3 dagen na de tweede dosis phosphor.
Galactoseuitscheiding 0.520 gr.



Curve konijn 4, vóór toediening van de phosphor.
Galactoseuitscheiding 0.410 gr.



Curve konijn 4, 2 dagen na de 4de dosis phosphor.
Galactoseuitscheiding 0.740 gr.

II. Chronische beschadiging van de lever.

Een zevental konijnen kregen phosphor volgens het door MALLORY aangegeven schema d.w.z. iederen dag 1 mgr. phosphor per K.G.-lichaamsgewicht. De konijnen gingen in 40 tot 70 dagen dood. Er werden regelmatig alcoholcurven gemaakt.

Konijn A: de phosphortoediening geschiedde 54 dagen. De eerste weken vertoonde de alcoholcurve een verhoogden top. Een curve, na 26 dagen gemaakt, gaf ook een onregelmatiger neerdalend gedeelte te zien. Deze onregelmatigheid werd bij iedere volgende curve duidelijker.

Bij histologisch onderzoek van de lever werd gevonden:

1. dissociatie van de levercellen, die soms als dobbelsteenen dooreen liggen.
2. degeneratieve veranderingen, bestaande uit een centrale necrose terwijl perifeerde cellen vette degeneratie vertoonen.
3. hier en daar centra van regeneratie met vorming van pseudo-galgangetjes.

4. duidelijke bindweefsel toename, meest van de espaces portes uitgaande en een annulaires bouw vertoonend.
5. uitzetting van de venulae centrales.
6. overvulling van de levercappillairen.
7. in het gewoekerde bindweefsel hier en daar kleincellige infiltratie.

Het geheele beeld wijst duidelijk in de richting van een cirrhosis hepatis, terwijl er daarnaast verschijnselen zijn, die meer in het beeld van de acute leverbeschadiging passen.

Konijn B: phosphortoediening gedurende 40 dagen. De eerste onregelmatige alcoholcurve werd na 31 dagen verkregen. Histoogisch onderzoek: ongeveer als het vorige, met nog duidelijke aanwezigheid van de acute beschadiging.

Konijn C: phosphortoediening gedurende 66 dagen. Na 32 dagen gaat de alcoholcurve steeds onregelmatiger verlopen. Histologisch onderzoek van de lever vertoont een duidelijk overwegen van de chronische verschijnselen, zooals bindweefseltoename en regeneratie.

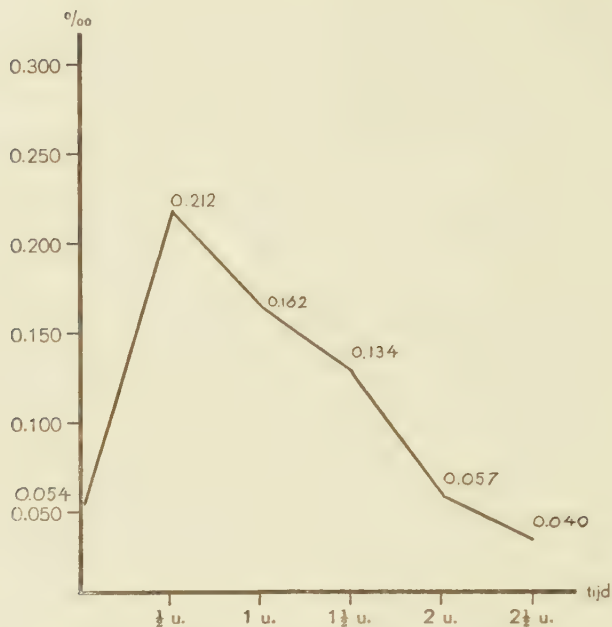
Konijn D: phosphortoediening gedurende 45 dagen. Afwijkingen in het neerdalende deel van de alcoholcurve worden na 29 dagen waargenomen. Histologisch onderzoek van de lever: er is een beeld, dat duidelijk overeenkomst met een cirrhosis hepatis vertoont, terwijl er anderzijds ook acute beschadigingen aantoonbaar zijn.

Konijn E: phosphor gedurende 70 dagen. Na 35 dagen ontstaat er een alcoholcurve, die aan een cirrhosis hepatis doet denken. Iedere volgende keer vertoont de curve dit beeld nu opnieuw en ook steeds duidelijker. Histologisch onderzoek: vrijwel uitsluitend teekenen van chronische leverbeschadiging, gelijkend op een cirrhosis hepatis.

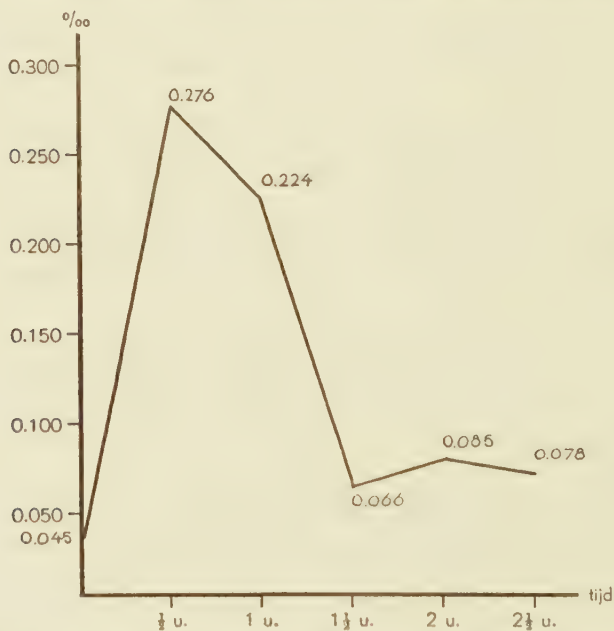
Konijn F: phosphortoediening gedurende 38 dagen. Na 35 dagen ontstaat er een „cirrhotische curve”. Histologisch onderzoek toont aan, dat chronische en acute leverbeschadiging in gelijke mate aanwezig zijn.

Konijn G: phosphortoediening gedurende 57 dagen. De alcoholcurve vertoont na 33 dagen een onregelmatig neerdalend deel. Bij histologisch onderzoek wordt een beeld gevonden dat vrijwel overeenkomt met een cirrhosis hepatis. Er zijn nog teekenen van acute beschadiging.

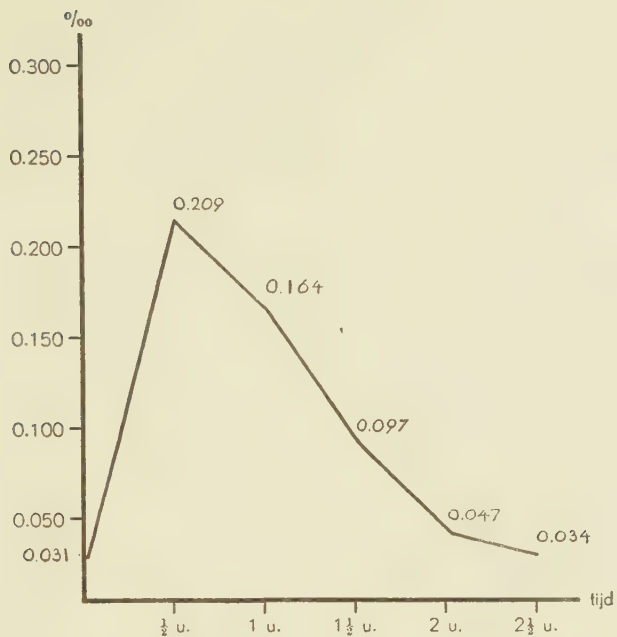
Hier volgen enkele curven, die vlak voor het histologisch onderzoek gemaakt werden:



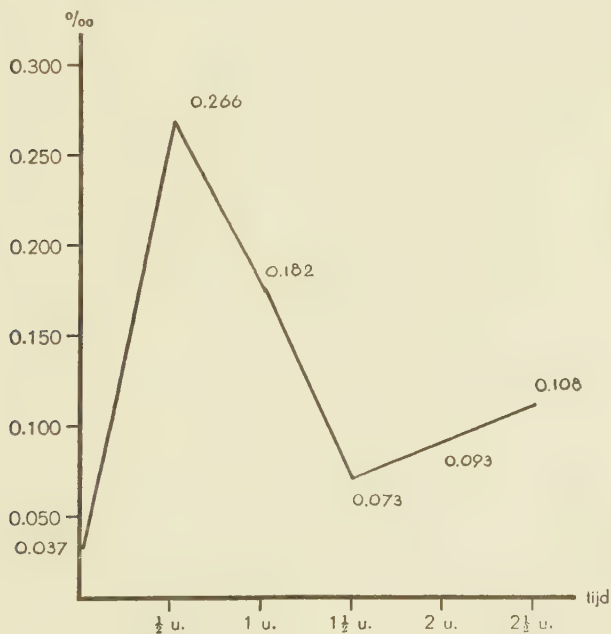
Konijn D. Deze curve werd gemaakt vóór de phosphorvergiftiging.



Konijn D. Curve verkregen 43 dagen na het begin van de phosphor-toediening.



Konijn F. Normale curve.



Konijn F. Curve 8 weken na het begin der phosphorvergiftiging.

Er werden bij dit onderzoek dus leverafwijkingen verkregen, die als cirrhosis hepatis beschouwd kunnen worden. Naarmate het experiment langer voortgezet kon worden, traden deze verschijnselen duidelijker op den voorgrond ten koste van de teekenen der acute leverbeschadiging. Geheel in overeenstemming hiermee waren de resultaten die met de alcoholcurven verkregen werden.

LITERATUUR VAN HET TWEEDE HOOFDSTUK.

- ASSMANN. *Munch. Med. Wochenschrift.* 221, 1931.
FIESSINGER en WOLF. *C. r. Soc. Biol. Paris.* 87, 627, 1922.
FIESSINGER en BLUM. *C. r. Soc. Biol. Paris.* 87, 19, 1922.
FINDLAY. *Brit. J. Exp. Path.* 5, 92, 1924.
GARDNER. *Bull. Hopkins Hosp.* 36, 107, 1925.
GYE en PURDY. *Brit. J. Exper. Path.* 5, 238, 1924.
HURST en HURST. *J. of Path.* 31, 303, 1928.
MALLORY. *Amer. J. Path.* 9, 557, 1933.
MINNING. *Zeitschr. f. Parasitenkunde.* 9, 61, 1936.
MOON. *Klin. Wochenschr.* 42, 1489, 1934.
MOON. *Klin. Wochenschr.* 43, 1524, 1934.
OLOW. *Biochem. Z.* 148, 433, 1924.
OPHULS. *Proc. Soc. Exp. a. Med.* 8, 75, 1910—1911.
ROLLESTON en MC NEE. *Diseases of the Liver, Gallbladder and Bile-duct*, 1929.
SMETANA. *Arch. of Path.* 15, 175, 330, 516, 1933.
WHIPPLE. *Bull. Hopkins Hosp.* 20, 278, 1909.

SAMENVATTING.

Uitgaande van de gedachte, dat de lever een belangrijke rol speelt bij de oxydatie van alcohol werd een onderzoek ingesteld naar de alcoholtolerantie bij ziekten van de lever. Er werd eenmaal een bepaalde hoeveelheid alcohol gegeven en daarna werd op regelmatige tijden het alcoholgehalte van het bloed bepaald met de methode van WIDMARK.

Nadat gebleken was, dat een aldus verkregen curve bij controlepersonen binnen enge grenzen steeds hetzelfde verloop had, kon vastgesteld worden, dat in alle gevallen, waarin een leverbeschadiging waarschijnlijk was, belangrijke afwijkingen voorkwamen.

Het bleek verder, dat bepaalde leverziekten een specifieke curve hadden. Hierdoor werd het mogelijk in deze gevallen de alcoholcurve niet slechts als functieproef, maar ook als diagnostisch hulpmiddel aan te wenden.

Op grond van de klinische resultaten konden de ziekten van de lever in acute en chronische verdeeld worden. Het werd bovendien mogelijk de cirrhosis hepatis in zijn actievare perioden af te grenzen tegenover de carcinosis hepatis. Deze uitkomsten werden bevestigd door dierexperimenten. De overgang van acute hepatitis in cirrhosis hepatis kon met de alcoholcurve vervolgd worden.

Wij meenen er verder in geslaagd te zijn aannemelijk te maken, dat de merkwaardige curve bij diabetes mellitus berust op een glycogeenarmoede van de lever.

Het onderzoek leerde verder, dat bij hart- en longziekten de alcoholtolerantie verlaagd was. Wij meenden dit te moeten toeschrijven aan een circulatievertraging van het bloed. Steun voor deze opvatting werd gevonden: in de uitkomsten bij het bepalen van de circulatiesnelheid, waardoor de vertraging quantitatief bepaald kon worden, in het effect van digitalis op de alcoholtolerantie van hartpatienten en tenslotte door de verhoogde alcoholtolerantie bij ziekten, waarbij de circulatiesnelheid verhoogd was, met name bij hyperthyreoidie en koorts. Tenslotte werd een verlaagde alcoholtolerantie bij adipositas gevonden, waarbij wij meenden, de abnormale alcoholverdeeling tengevolge van den vetrijdom voor het ontstaan der curve verantwoordelijk te moeten stellen.

STELLINGEN.

I.

Een abnormale alcoholcurve bij een normale stroomsnelheid van het bloed pleit bij afwezigheid van vetzucht sterk voor een leverbeschadiging.

II.

Vaatlues is geen contraindicatie voor een behandeling met neosalvarsan.

III.

De betrouwbaarste nierfunctieproef is de concentratieproef.

IV.

Bij de therapie van de lupus vulgaris moet op de algemeene behandeling meer de nadruk gelegd worden.

V.

Bij alle groote pasgeborenen, die onvoldoende reageeren op de gebruikelijke prikkels, die cyanotisch zijn of slecht drinken, behoort het bloedsuikergehalte te worden bepaald.

VI.

Een positieve reactie van LEHMANN-FACIUS bewijst in 90% der gevallen het bestaan van Schizophrenie.

VII.

Bij de operatie van het carcinoma mammae moet de patient vóór en ná deze ingreep bestraald worden.

VIII.

Een onderzoek naar het voorkomen van nachtblindheid bij de bevolking van Nederland is zeer gewenscht.

IX.

In al die gevallen van diabetes mellitus waarin tot nu toe insuline werd gegeven, moet behandeling met protamine-zink-insuline overwogen worden.

X.

Van de ovariumtumoren kunnen alleen het hypernephroom en het arrhenoblastoom vermannelijking geven.

XI.

Voor het ontstaan van de cirrhosis hepatis, speelt alcoholmisbruik slechts een ondergeschikte rol.

XII.

Bij ieder verkeersongeval op den weg, waarvan de oorzaak niet geheel duidelijk lijkt, is het gewenscht, bij alle betrokkenen het alcoholgehalte van het bloed te bepalen.



VAN GORCUM & COMP. N.V. · ASSEN